

**„Untersuchung zum Einfluß einer Selen- und Vitamin E-Applikation  
auf Herzinsuffizienzsymptomatik und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen  
bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt“**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Peter Tränkmann

geboren am 20.08.1960 in Karl-Marx-Stadt

# **Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>3. Aufgabenstellung</b>	<b>16</b>
<b>4. Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
4.1. Patienten	17
4.2. Laborparameter und Bestimmungsmethoden	21
4.3. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	23
4.4. Myokardiale Insuffizienzsymptome	24
4.5. Echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion	25
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
5.1. Laborparameter	27
5.1.1. Selen im Serum	27
5.1.2. Selen im Vollblut	32
5.1.3. Glutathionperoxidase	36
5.1.4. Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen	40
5.1.5. Vitamin E	44
5.2. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	48
5.2.1. Ventrikuläre Extrasystolen	48
5.2.2. Couplets	51
5.2.3. Ventrikuläre Salven	53
5.2.4. Ventrikuläre Tachykardien	55
5.2.5. R-auf-T-Phänomen	57
5.3. Ejektionsfraktion	57
5.4. Myokardiale Insuffizienzsymptomatik	59

<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>6.1.</b>	Selen in Serum und Vollblut	<b>62</b>
<b>6.2.</b>	Glutathionperoxidase	<b>65</b>
<b>6.3.</b>	Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen	<b>66</b>
<b>6.4.</b>	Vitamin E	<b>67</b>
<b>6.5.</b>	Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	<b>68</b>
<b>6.6.</b>	Myokardiale Insuffizienzsymptomatik	<b>72</b>
<b>6.7.</b>	Echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>Schlußfolgerung</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>101</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>131</b>
<b>12.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>132</b>
	<b>Selbständigkeitserklärung</b>	<b>133</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
BG	Behandlungsgruppe
GSH-PX	Glutathionperoxidase
KHK	Koronare Herzkrankheit
SeS	Selen im Serum
SeVB	Selen im Vollblut
TBARS	Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen
VG	Vergleichsgruppe
VitE	Vitamin E

## 2. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach epidemiologischen Untersuchungen der letzten Jahrzehnte häufigste Todesursache in der westlichen Welt. In der Bundesrepublik Deutschland sind 1 bis 1,5 Millionen Menschen an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) erkrankt. Jährlich ereignen sich etwa 400.000 akute Myokardinfarkte (AMI); von den betroffenen Patienten versterben nach Angaben aus dem deutschen Herzinfarktregister innerhalb von 28 Tagen 200.000. Damit ist der AMI unter den Herzkreislauferkrankungen Todesursache Nummer Eins (33).

Die KHK ist von komplexer Pathogenese und ihre Entstehung hängt vom Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ab. Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotingenuß und Diabetes mellitus sind koronare Risikofaktoren für beide Geschlechter. Als wichtige unbeeinflussbare Faktoren gelten das männliche Geschlecht und die familiäre Belastung.

In den letzten Jahren wurde in einer Reihe von Arbeiten gezeigt, daß auch freie Radikale bei der Entstehung und Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen können.

Bevor eine Beteiligung von Radikalen an den Abläufen des akuten Myokardinfarktes diskutiert werden kann, ist es notwendig, deren Entstehung und Wirkungen sowie das Radikalfänger-System zu erläutern.

Radikale sind Atome, Moleküle oder Ionen mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. Bedingt durch diese Elektronenkonfiguration weisen Radikale eine zwar unterschiedliche, im allgemeinen aber hohe chemische Reaktivität auf. Die besondere biologische Gefährlichkeit von Radikalen besteht in der Eigenschaft, Kettenreaktionen auslösen zu können. Bei der Reaktion eines Radikals mit einem nichtradikalischen Molekül entsteht stets wieder ein Radikal, welches sich erneut umsetzen kann. Diese Reaktion setzt sich solange fort, bis sich zwei Radikale verbinden oder die Kettenreaktion durch Antioxidantien unterbrochen wird.

Sauerstoffradikale werden physiologischerweise kontinuierlich im Zellstoffwechsel gebildet. Bei der oxidativen Phosphorylierung im Mitochondrium werden 1-5% des Sauerstoffs nicht

vollständig zu Wasser reduziert. Dabei entstehen neben dem Superoxidradikal ( $O_2^-$ ) Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und das besonders aggressive Hydroxylradikal ( $OH^\cdot$ ) (1). Weitere endogene Quellen reaktiver Sauerstoffspezies sind Makrophagen und neutrophile Granulozyten (Infektabwehr, Entzündungsreaktionen), die Xanthinoxidasereaktion, die Prostaglandin- und Leukotrien-Synthese und die Bildung von Stickstoffmonoxid. Stickstoffmonoxid reagiert mit dem Superoxidradikal zu Peroxinitrit, welches wiederum in mehrere Radikale zerfallen kann (35).

Die Radikalentstehung wird zusätzlich durch exogene Quellen gefördert. Hierzu zählen u.a. Chemikalien, UV-Strahlung, Ozon, Smog sowie das Rauchen (36). Auch Tätigkeiten, die mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch einhergehen (schwere körperliche Arbeit, Streß, Leistungssport), können die Radikalbildung verstärken.

Aus dem Superoxid- ( $O_2^-$ ) und dem Hydroxylradikal ( $OH^\cdot$ ) können u.a. Substanzen wie Singulett-Sauerstoff ( $^1O_2$ ), Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), hypochlorige Säure/Hypochlorit ( $HOCl/OCl^-$ ), Chloramine, Peroxide und Aldehyde hervorgehen, die z.T. eine noch größere Toxizität besitzen als ihre Ausgangsprodukte. In vivo sind außerdem rasche Umwandlungen, beispielsweise von  $O_2^-$  zu  $H_2O_2$  (durch Superoxiddismutase), von  $H_2O_2$  zu  $OH^\cdot$  (Katalyse durch Kupfer- und Eisenionen und Hämoproteine) bzw. von  $H_2O_2$  zu  $HOCl$  (durch Myeloperoxidase) möglich. Grundsätzlich müssen daher neben den freien Sauerstoffradikalen auch deren oxidierende Folgeprodukte („reaktive Sauerstoffspezies“) berücksichtigt werden (68).

Radikale und oxidierende Folgeprodukte können auf zellulärer und subzellulärer Ebene oxidative Prozesse auslösen. Besonders gefährdet durch freie Radikale sind die an mehrfach ungesättigten Fettsäuren reichen Phospholipide der Zellmembranen. Je höher der Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in einer Membran ist, um so empfindlicher ist sie daher für eine Peroxidation (9). Die Lipidperoxidation wird durch Hydroxylradikale initiiert, welche mit den mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Membranphospholipide reagieren und freie Radikale organischer Säure bilden, die sofort mit Sauerstoff unter Bildung von Peroxiden reagieren. Lipidperoxidationsprodukte sind u.a. Malondialdehyd (MDA) und Hydroxynonenal (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen, TBARS). Angriffspunkte der Radikale sind weiterhin

Proteine, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate und im Blut zirkulierende ungesättigte Fettsäuren (10, 28, 38, 69).

Malondialdehyd (MDA) ist aufgrund seines Entstehungsmechanismus ein Parameter der abgelaufenen Lipidperoxidation, der laborchemisch meßbar und ein indirekter Marker der Radikalbelastung des Organismus ist.

Die wichtigsten Vertreter von Sauerstoffradikalen und oxidierenden Derivaten sowie Entstehungsmechanismen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Singulett-Sauerstoff ( $O_2$ )	UV-Bestrahlung von $O_2$ Zersetzung von $O_2$ , $H_2O_2$
Superoxidradikal ( $O_2^-$ )	Atmungskette (Reduktion von $O_2$ ) NADPH-Oxidase (Phagozyten) Xanthinoxidase Monaminoxidase Cyclooxygenase, Lipoxygenase (Gefäßwand, Thrombozyten, Leukozyten)
Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ )	Superoxiddismutase Reduktion von $O_2$ (Xanthinoxidase, NO-Synthetase)
Hydroxyradikal ( $OH$ )	Katalysierte Bildung aus $O_2$ und $H_2O_2$ ( $O_2 + H_2O_2 \rightleftharpoons O_2^- + OH + OH$ )
Hypochlorit ( $OCl^-$ )	Myeloperoxidase (Granulozyten, Monozyten) ( $H_2O_2 + Cl^- \rightleftharpoons H_2O + OCl^-$ )
Stickoxid ( $NO$ )	NO-Synthetase (Gefäßendothel, Phagozyten, glatte Gefäßmuskulatur, neuronales Gewebe)

Tabelle 1: Entstehung von Sauerstoffradikalen und oxidierenden Derivaten (69)

Folgen der Reaktion freier Radikale mit den genannten Strukturen können sein:

1. Modifikation des Permeabilitätsverhaltens der Zellmembran,
2. Veränderung von Enzymaktivitäten und Bindungsverhalten von Rezeptoren,
3. Proteolyse,
4. Läsionen an der DNS und
5. Entstehung zytotoxischer Peroxidationsprodukte (25, 34, 79).

Auch am Herz können Radikale und Folgeprodukte ein breites Spektrum an gewebetoxischen und funktionsstörenden Wirkungen entfalten. So inaktiviert Superoxidradikal das vom Endothel gebildete Stickoxid (NO), wodurch am Herz die Endothel-vermittelte Koronardilatation und Hemmung der Plättchenaggregation und -adhäsion abgeschwächt werden. Wasserstoffperoxid vermag Sulfhydrylgruppen zu oxidieren und hemmt dadurch Enzyme, welche zur Energiebereitstellung am Herz verantwortlich sind (z.B. mitochondriale ATP-Synthetase) (57, 61).

Die Entgiftung des reaktiven Sauerstoffs ist eine Grundvoraussetzung des aeroben Lebens. Zur Abwendung von Schäden hat die Natur ein komplexes System von Mechanismen entwickelt, das den Schutz gegenüber freien Radikalen ermöglicht (antioxidatives System). Es wird zwischen enzymatischen und nicht enzymatischen Systembestandteilen unterschieden, die sich gegenseitig ergänzen. Das antioxidative System verhindert bei gesteigerter Bildung von Sauerstoffradikalen das Überschreiten der für die physiologischen Stoffwechselreaktionen notwendigen Konzentrationen an Sauerstoffradikalen, ermöglicht den Abbau der als Neben- oder Endprodukte gebildeten Sauerstoffradikale und minimiert dadurch die häufig mit pathologischen Konsequenzen verbundenen unspezifischen Reaktionen der Radikale mit Biomolekülen (95). Wichtige Bestandteile des enzymatischen antioxidativen Systems sind die Superoxiddismutase (SOD), Katalase, Glutathionperoxidase (GSH-PX), Peroxidase und Glutathionreduktase (15). Zu den nichtenzymatischen Antioxidantien zählen vor allem Vitamin E, Vitamin C,  $\beta$ -Karotin (Provitamin A), Glutathion (GSH) und Harnsäure (117).

Die Beteiligung mehrerer Enzyme des antioxidativen Systems kann am Abbau des Superoxidradikals dargestellt werden: Die Superoxiddismutase katalysiert die Umwandlung des Superoxidradikals in Wasserstoffperoxid, das durch die Katalase und die selenabhängige



Glutathionperoxidase und ihr Kosubstrat Glutathion zu Wasser reduziert wird. Darüber hinaus kann die Glutathionperoxidase die durch Einwirkung von Sauerstoff gebildeten Fettsäureperoxide zu Fettsäurealkoholen umwandeln. Eine möglichst vollständige Entgiftung von Wasserstoffperoxid und Fettsäureperoxiden ist wichtig, um einer Generierung von zelltoxischen Hydroxylradikalen entgegenzuwirken.

Vitamin E ist als Bestandteil der Zellmembranen ein effektiver Inhibitor der Lipidperoxidation. Es reagiert mit Lipidoxyl-Radikalen unter Bildung eines Tocopherolradikals und eines Lipidperoxidradikals. Das durch die Radikalfängerfunktion selbst in die Radikalform gelangte Vitamin E wird in Wechselwirkung mit Vitamin C und Glutathion wieder in die intakte Vitaminform regeneriert. Die Glutathionperoxidase entgiftet als nachgeschaltetes Enzym das Lipidperoxidradikal (9, 53, 66). Tabelle 2 zeigt wichtige Bestandteile des antioxidativen Systems.

Nicht enzymatisch	Enzymatisch
Alpha-Tocopherol (Vitamin E) (fettlöslich)	Superoxiddismutase (kupfer-, zink- und manganabhängig)
Ascorbinsäure (Vitamin C) (wasserlöslich)	Glutathionperoxidase (selenabhängig)
$\beta$ -Karotin (Provitamin A) (fettlöslich)	Katalase (eisenabhängig)
Glutathion	Peroxidase
Harnsäure	Glutathionreduktase

Tabelle 2: Wichtige Bestandteile des antioxidativen Systems

Bei verschiedenen Krankheiten wurde als mögliche Folge gesteigerter Bildung und/oder verminderter antioxidativer Kapazität ein Überschreiten der physiologischen Konzentrationen an Sauerstoffradikalen beobachtet. Zu diesen „Radikalerkrankungen“ werden nach heutigem

Kenntnisstand u.a. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, entzündliche Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Leber- und Nierenerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen gezählt (2, 4, 71, 98).

Nachdem 1952 Glavind et al. (30) Untersuchungen zur Lipidperoxid-Konzentration in humanen arteriosklerotischen Plaques durchgeführt und eine Beteiligung von Sauerstoffradikalen an der Atherosklerose vermutet haben, sind in der Vergangenheit vielfältige Untersuchungen zur Rolle von Sauerstoffradikalen in der Genese chronischer und akuter Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt worden (95). In epidemiologischen Studien, Tierexperimenten und Untersuchungen am Menschen war dabei auch die Bedeutung von Antioxidantien wesentlicher Forschungsgegenstand.

Die Bedeutung des Spurenelements Selen wurde 1957 für höhere Tiere als lebensnotwendig erkannt. Wurden Ratten selenarm ernährt, entwickelten sie innerhalb weniger Wochen rasch zum Tode führende Lebernekrosen, die sich durch Selenzusatz zum Futter verhindern ließen (97).

In den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnte nachgewiesen werden, daß die bereits seit 1935 bekannte Keshan-Krankheit mit einer Selen-Unterversorgung im Zusammenhang steht (45). Hierbei handelte es sich um eine endemische juvenile Kardiomyopathie, die erstmals in einem Selen-Mangel-Gebiet Nordost-Chinas (Provinz Keshan) beobachtet wurde (17). Betroffen waren vor allem Säuglinge, Kinder und Schwangere, welche eine besonders schlechte Selen-Versorgung aufwiesen. Die Erkrankung war charakterisiert durch Myokarddilatation, Herzinsuffizienz und therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen und führte in der akuten Verlaufsform meist zum Tod. Histologisch fanden sich Myokardfibrosen und Myokardnekrosen. Mittels Selen-Substitution sank die Zahl der Krankheitsfälle drastisch ab (96). Zusätzlich zum Selen-Mangel wurde eine infektiöse Komponente (Coxsackie-Virus) angenommen.

1972 konnte Selen als Strukturbestandteil des Enzyms Glutathionperoxidase (GSH-PX) durch Rotruck et al. (85) identifiziert werden. Die Glutathionperoxidase war 1957 erstmals als ein Enzym der Erythrozytenwand erkannt worden, welches die Zellmembran vor oxidativer Zerstörung schützt (68). Das Enzym ist wichtiger Bestandteil des antioxidativen Systems. Heute kennt man eine zytosolische GSH-PX, die man bevorzugt in den Erythrozyten und in der Le-

ber findet sowie eine plasmatische GSH-PX. Die Funktion der Glutathionperoxidase besteht in der Übertragung von Wasserstoff auf Wasserstoffperoxid bzw. Lipidhydroperoxide. Die zytosolische GSH-PX reduziert wasserlösliche Hydroperoxide, die plasmatische GSH-PX setzt bevorzugt Lipidperoxide um ( $2 \text{ GSH} + \text{R-OOH} \rightleftharpoons \text{GSSG} + \text{R-OH} + \text{H}_2\text{O}$ ). Als Substrat dient reduziertes Glutathion, das mit Hilfe der Glutathionreduktase wieder in die reduzierte Form überführt wird. Somit verhindert die Glutathionperoxidase, daß von den Peroxiden schädigende Hydroxylradikale freigesetzt werden. Die Glutathionperoxidase ist außerdem an der Regulation des Arachidonsäure-Stoffwechsels beteiligt und beeinflusst das Gleichgewicht zwischen Prostacyclin und Thromboxan und damit die Thrombozytenaggregation. In Modellsystemen wurde in vitro gezeigt, daß die Integrität von Membranen entscheidend von der Intaktheit des Glutathionperoxidase-Systems abhängt.

Salonen et al. (87) hatten in einer prospektiven epidemiologischen Studie mit 11.000 Untersuchten nachgewiesen, daß niedrige Serum-Selen-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer KHK assoziiert waren. Miettinen et al. (67) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen, wobei die Zahl der Untersuchten deutlich niedriger war. Salonen et al. (88) fanden bei 1132 Männern eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen der Serum-Selen-Konzentration und der Thrombozytenaggregation. Außerdem hatten die Untersuchten mit Ischämie-Zeichen im Elektrokardiogramm signifikant niedrigere Serum-Selen-Konzentrationen als Untersuchte ohne EKG-Veränderungen. Bukkens (13) berichtete über eine inverse Korrelation zwischen dem Risikofaktor Rauchen und der Selen-Versorgung bei 82 gesunden Menschen. Salonen et al. (89) untersuchten das Fortschreiten der Atherosklerose an der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis. Nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum war die Dickenzunahme bei den Patienten mit niedrigerer Serum-Selen-Konzentration signifikant höher.

Kokke et al. (51) fanden bei 84 Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Vergleich mit Gesunden signifikant erniedrigte Selen-Konzentrationen in Serum, Vollblut und in Nagelproben. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Oster et al. (72). Unterschiede der Selen-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Infarktlokalisation fanden die Autoren nicht.

Ringstad et al. (82) schlußfolgerten aus einer Longitudinalstudie, daß erniedrigte Serum-Selen-Konzentrationen allein die spätere Entwicklung einer KHK nicht vermuten lassen können. Im Unterschied zu Salonen et al. (87) hatten die Untersuchten jedoch höhere Selen-Konzentrationen.

Koehler et al. (49) konnten im Tierexperiment am Schwein zeigen, daß nach Infarzierung des Herzens die elektrische Vulnerabilität der Membranen unter Selen-Infusion verglichen mit Tieren ohne Selen-Gabe geringer war. Außerdem wurde eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion unter Selen-Infusion beobachtet. Bei der Gewebeuntersuchung fanden sie deutlich erhöhte Selen-Konzentrationen im Infarktgebiet verglichen mit nicht infarzierten Herzregionen. Bei den Tieren mit Selen-Applikation war kein postinfarzieller Anstieg der Malondialdehyd-Konzentration festzustellen, während die MDA-Konzentration bei den nicht infundierten Tieren anstieg.

Röth et al. (86) fanden ein vergleichbares Verhalten der Lipidperoxidationsprodukte bei Versuchen am Hund.

Korpela et al. (52) konnten bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt unter Selen-Gabe einen signifikanten Anstieg der Serum-Selen-Konzentrationen nachweisen. Die Konzentration blieb in der nicht behandelten Gruppe unverändert. Im Verlauf von 6 Monaten kam es in der Kontrollgruppe zu 4 kardialen Todesfällen und zu 2 Reinfarkten. Dagegen starb in der Behandlungsgruppe kein Patient und es wurde lediglich ein Reinfarkt diagnostiziert.

Vitamin E gilt als das wichtigste lipophile Antioxidanz des Organismus (108). Hinweise auf einen essentiellen fettlöslichen Faktor kamen erstmals 1922 von Evans und Bishop (7). Sie konnten nachweisen, daß Ratten Reproduktionsstörungen entwickeln, wenn in ihrem Futter bestimmte Fette fehlen. Die fehlenden Substanzen wurden zunächst als Bestandteil von Weizenkeimöl beschrieben, danach charakterisiert und Vitamin E genannt. Die antioxidative Wirkung von Vitamin E beruht auf seiner Eigenschaft, freie Radikale abzufangen und somit Radikalkettenreaktionen zu unterbrechen. Außerdem werden eine Verbesserung der Vasomotion (Protektion von Stickstoffmonoxid vor oxidativem Abbau, Hemmung der Proteinkinase C) (24, 43, 44), die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen (24, 106) und eine Verminderung der Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen durch Monozyten (20, 24) ebenfalls über eine Hemmung der Proteinkinase C diskutiert. Resultate aus Untersuchungen an Zellkulturen und am Tier haben ergeben, daß Vitamin E die Thrombozytenaggregation und die Prostaglandinproduktion reduziert (100, 102). Vitamin E senkt den Verbrauch von Selen und schützt Vitamin A vor Zerstörung (115).

Esterbauer et al. (24) konnten zeigen, daß durch Anreicherung der low-density-Lipoproteine mit Vitamin E die antioxidative Resistenz der Lipoproteine erhöht werden kann.

Princen et al. (78) belegten, daß Tagesdosen von 400 I.E. Vitamin E benötigt werden, um die maximale Rate der LDL-Oxidation signifikant zu senken. Dieser Vitamin E-Effekt wird als Atherosklerose-präventiver Faktor diskutiert (108).

In einer Reihe epidemiologischer Studien wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin E-Zufuhr, Vitamin-Plasmakonzentrationen und dem Auftreten einer KHK untersucht. Rimm et al. (81) beschrieben nach Untersuchung von 39.910 männlichen Studienteilnehmern eine KHK-Risikosenkung um 37% bei täglicher Aufnahme von 100 I.E. Vitamin E. Stampfer et al. (101) fanden in einer prospektiven Studie an 87.245 Frauen, daß die Einnahme von Nahrungsmittelsupplementen mit Vitamin E das KHK-Risiko um 41% reduziert. Street et al. (104) berichteten über ein geringeres Herzinfarktrisiko bei höheren Serumkonzentrationen von Vitamin E bei Personen mit einer Hypercholesterinämie. Riemersma et al. (80) sahen eine inverse Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen von Vitamin E und dem Risiko für Angina pectoris. Andererseits konnten Kok et al. (50) keinen Zusammenhang zwischen der Plasma-Vitamin E-Konzentration und dem Risiko herstellen, an einer KHK oder kardiovaskulären Erkrankung zu versterben.

In einer Interventionsstudie konnten Stephens et al. (103) an Patienten mit nachgewiesener KHK zeigen, daß durch tägliche Supplementation mit 400 bzw. 800 I.E. Vitamin E das Risiko für Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen und nicht-tödlichen Herzinfarkt signifikant um 47% reduziert wurde. Andererseits konnten Yusuf et al. (119) bei Patienten mit hohem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nach durchschnittlich viereinhalb Jahren unter täglich 400 I.E. Vitamin E keine Verminderung der Rate von Myokardinfarkten bzw. Sterblichkeit aus kardiovaskulärer Ursache im Vergleich mit Placebo nachweisen.

Klein et al. (48) konnten in einer Untersuchung von experimentellem Myokardinfarkt am Schwein zeigen, daß bei Vorbehandlung mit Vitamin E eine signifikante Abnahme der Infarktgröße im Vergleich mit unbehandelten Tieren zu verzeichnen war.

Bei der Entstehung und Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen lassen sich folgende Wirkungen von Sauerstoff-Radikalen vermuten:

1. Förderung der Atherosklerose durch oxidative Modifikation von Serumlipiden,
2. Direkte Schädigung von Zellen oder Zellbestandteilen durch Radikale und oxidierende Folgeprodukte und
3. Störung der Homöostase der Gefäßtonusregulation und der Thrombozytenfunktion.

Die häufigste Ursache eines Myokardinfarktes ist der plötzliche Verschluß eines Koronararterienastes. Zu Grunde liegt in etwa 90% eine frische Koronarthrombose. Die Thromboseentwicklung basiert auf arteriosklerotischen Plaques bzw. vorbestehenden arteriosklerotischen Stenosen, besonders bei Plaque-Einriß oder Plaque-Ruptur (21). Der Koronararterienverschluß erfolgt selten durch eine Thrombose auf dem Boden eines arteriitischen Herdes bzw. durch eine Koronarembolie. Ein Myokardinfarkt ohne verschließende Thrombose kann eintreten, wenn es bei einer bestehenden Koronarstenose zu einem Absinken des koronaren Perfusionsdruckes kommt, z.B. bei Kollaps oder Kreislaufinsuffizienz.

Lokalisation, Ausdehnung und Folgen des Myokardinfarktes werden u.a. durch die Lage des Koronarverschlusses, das Kaliber des verschlossenen Koronarastes, den Zustand des übrigen Koronarsystems, das Vorhandensein von Kollateralen und die Kreislagsituation bestimmt (77).

Die akute Koronarinsuffizienz führt im mangelhaft mit Blut versorgten Myokardbezirk zu einer Störung der biologischen Oxidation durch Mangel an Sauerstoff, Substratmangel (Glukose, Fettsäuren, Milchsäure) sowie Hemmung, mangelnde Aktivierung oder unzureichende Synthese der oxidativen Enzyme. In Abhängigkeit von der Dauer der Ischämie kommt es zur irreversiblen Zellschädigung mit resultierender Störung der kontraktilen und der Membranfunktion. Klinische Manifestation hierfür können eine myokardiale Insuffizienz und/oder Herzrhythmusstörungen sein.

Erstrangiges Behandlungsziel beim akuten Myokardinfarkt ist die Reperfusion des Koronargefäßes durch Thrombolyse und/oder Koronarangioplastie. Damit können Infarktausdehnung und Funktionsausfall begrenzt werden, die Frühletalität und die langfristige Prognose werden verbessert (11).

Beim akuten Myokardinfarkt konnten freie Radikale in der ischämischen Zone durch Elektronen-Resonanz-Spektroskopie und spin-trapping nachgewiesen werden (54, 120). Radikale werden in der Phase der Ischämie freigesetzt, ihre Bildung nimmt bei Reperfusion weiter zu.

Als Ursache der Sauerstoff-Radikal-Bildung im Rahmen des akuten Myokardinfarktes und der Reperfusion sehen Schimke et al. (95) in erster Linie die Radikalbildung durch aktivierte Entzündungszellen an. Außerdem werden eine verstärkte mitochondriale Radikalbildung, ein aktivierter Arachidonsäuremetabolismus der Herzmuskel- und Endothelzellen und eine Autooxidation von vermehrt freigesetzten Katecholaminen angeführt. Eine erhöhte Radikalproduktion durch gesteigerte Xanthinoxidaseaktivität wird kontrovers diskutiert (27, 46, 95).

Radikale können alle Schädigungsmechanismen, die ischämiebedingt ablaufen, verstärken bzw. nach Wiederherstellung einer Perfusion unterhalten und somit Funktionsstörungen des Herzens (kontraktile Dysfunktion, Herzrhythmusstörungen) begünstigen.

Die Ischämie führt zur Konzentrationsabnahme energiereicher Phosphate (ATP) in der Myokardzelle, womit energieabhängige Ionenpumpen an Funktionsfähigkeit verlieren. Dies führt zur Instabilität des Membranpotentials und zum unkontrollierten Calcium-Einstrom in die Zellen. Radikale könnten die Calcium-Transport-Mechanismen zusätzlich durch Enzymhemmung beeinträchtigen und den Konzentrationsanstieg des zytosolischen Calciums weiter beschleunigen. Radikale bedingen möglicherweise zusätzlich eine Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums, das dadurch seine Fähigkeit zur Calcium-Sequestration verliert, die intrazelluläre Calcium-Konzentration weiter ansteigt und die Calcium-Sensitivität der Myofibrillen sinkt. Weiterhin werden eine Verstärkung von Entzündungsprozessen und Ödembildung durch die Radikale diskutiert, die schließlich zur Nekrose von Herzmuskel- und Endothelzellen führen (28, 93, 95).

Unklar ist bisher, wie groß der quantitative Anteil freier Radikale an der Ausbildung der myokardialen Schädigung ist, da ischämiebedingte Effekte und Radikalwirkungen an den gleichen Herz- und Gefäßstrukturen ablaufen (83).

Obwohl Antioxidantien physiologischerweise am Herz vorkommen, kann ihre antioxidative Kapazität bei akuter Ischämie und/oder Reperfusion durch die plötzliche Bildung freier Radikale überschritten werden (46). Diese Vorstellung ist Grundlage des Einsatzes von Antioxidantien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, zudem im experimentellen Herzinfarkt-Modell Antioxidantien die Infarktgröße limitieren konnten (41, 105).

Die Glutathionperoxidase ist neben der Superoxiddismutase am Herz das entscheidende enzymatische Antioxidanz (27). Zusätzlich findet sich Vitamin E als nichtenzymatisches Antioxidanz, das in signifikanten Konzentrationen sowohl zytosolisch als auch membranständig nachgewiesen werden konnte (26).



### **3. Aufgabenstellung**

Trotz moderner Therapie entwickelt ein beträchtlicher Teil der Patienten mit akutem Herzinfarkt Frühkomplikationen. Besonders häufig kommt es hierbei zum Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen und/oder einer myokardialen Insuffizienz. Eine Imbalance im antioxidativen System kann möglicherweise sowohl bei der Entwicklung als auch bei der Manifestation der chronisch-ischämischen Herzkrankheit mit ihrer Erscheinungsform Myokardinfarkt und dessen Komplikationen eine pathogenetische Rolle spielen. Nach verschiedenen Untersuchungen sollen die Antioxidantien Selen und Vitamin E vaso- und kardioprotektiv wirken können.

Folgende Fragen bilden die Grundlage des vorliegenden Untersuchungskonzeptes:

- 3.1.** Ist bei den untersuchten Herzinfarktpatienten ein Selen- oder Vitamin E-Mangel nachweisbar? Ist die Aktivität der selenabhängigen Glutathionperoxidase im Serum vermindert?
- 3.2.** Kann durch die Applikation von Selen und Vitamin E ein Konzentrationsanstieg dieser Antioxidantien im Serum der Patienten nachgewiesen werden? Ist dadurch eine Aktivitätszunahme der Glutathionperoxidase zu erreichen?
- 3.3.** Kann im Verlauf des akuten Myokardinfarktes eine verstärkte Lipidperoxidation, gemessen an der Konzentration von Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen, nachgewiesen werden?
- 3.4.** Hat die Applikation von Selen und Vitamin E einen Einfluß auf die Lipidperoxidation, gemessen an der Konzentration von Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen?
- 3.5.** Welchen Einfluß hat die Applikation von Selen und Vitamin E auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen?
- 3.6.** Hat die Selen- und Vitamin E-Applikation einen Einfluß auf das Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomen?

## 4. Patienten und Methoden

### 4.1. Patienten

In die prospektive Untersuchung wurden insgesamt 56 Patienten (20 Frauen, 36 Männer) einbezogen, die unter der Diagnose akuter Myokardinfarkt im Kreiskrankenhaus Reichenbach stationär behandelt wurden. Der Myokardinfarkt war nach den Kriterien nitratrefraktärer Thoraxschmerz, infarkttypische Veränderungen im Elektrokardiogramm und Erhöhung der Läsionsenzyme (Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, Kreatinphosphokinase) und des Myoglobins gesichert. Die Zeit zwischen dem Einsetzen der Schmerzsymptomatik und dem Ein-schluß in die Untersuchung betrug weniger als 12 Stunden. Nach anamnestischen Angaben handelte es sich um das erste Infarktereignis, die Patienten hatten zuvor keine Selen- oder Vitamin E-Präparate eingenommen. Konsekutiv wurden eine Behandlungsgruppe (n=31) und eine Vergleichsgruppe (n=25) gebildet.

Tabelle 3 zeigt die Patientenmerkmale in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe sowie die Verteilung von Risikofaktoren für das Auftreten einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit.

	<b>Behandlungsgruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>
Anzahl	31	25
Alter (x ± SD) in Jahren	67,3 ± 12,2	68,3 ± 9,6
Geschlecht	weiblich 10 (32%) männlich 21 (68%)	weiblich 10 (40%) männlich 15 (60%)
Diabetes mellitus	9 (29%)	8 (32%)
Arterielle Hypertonie	9 (29%)	7 (28%)
Hypercholesterinämie	19 (61%)	15 (60%)
Nikotin	11 (35%)	8 (32%)

Tabelle 3: Definition der Patientengruppen und Verteilung von Risikofaktoren für das Auftreten einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit (x ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung)

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben in der Behandlungsgruppe 6 Patienten (19,3%), in der Vergleichsgruppe 5 Patienten (20%) unter dem Bild der kardialen Dekompensation. In der Vergleichsgruppe schied zusätzlich 1 Patient wegen einer akuten chirurgischen Erkrankung (Perforation eines Ulcus ventriculi) aus. Am Ende unserer Untersuchungen befanden sich somit 25 Patienten in der Behandlungsgruppe und 19 Patienten in der Vergleichsgruppe.

Die Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes bestand aus einer Thrombolysebehandlung und/oder direkten Antikoagulation, der Gabe von Azetylsalizylsäure, Nitraten, Betablocker, ACE-Hemmer und CSE-Hemmer. Diese Behandlung wurde in beiden Patientengruppen eingesetzt (Tabelle 4).

Thrombolyse und/oder direkte Antikoagulation	Streptokinase 1,5 Millionen I.E. oder rt-PA 100 mg i.v. Heparin 5.000 I.E. Bolus i.v., danach 1.000 I.E. pro Stunde i.v.
Azetylsalizylsäure	500 mg Bolus i.v., danach 100 mg pro Tag p.o.
Metoprolol	3 x 5 mg Bolus i.v., danach 50 - 100 mg pro Tag p.o.
Glyceroltrinitrat	2 - 8 mg pro Stunde i.v.
Isosorbiddinitrat	0 -120 mg pro Tag p.o.
Captopril bzw. Enalapril	25 - 75 mg pro Tag p.o. bzw. 2,5 -10 mg pro Tag p.o.
Cerivastatin	0 - 0,3 mg pro Tag p.o.

Tabelle 4: Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes

Zusätzlich zur Standardtherapie wurden den Patienten der Behandlungsgmppe Selen (selenas® , biosyn Arzneimittel GmbH ) und Vitamin E (PEXAN E 600®, WÖRWAG PHARMA GmbH) in folgender Weise appliziert:

Selen: 500 µg Natriumselenit i.v. als Bolus, anschließend jeweils 500 µg Natriumselenit / 24 Stunden i.v. über 3 Tage, anschließend dreimal täglich 100 µg Natriumselenit als Trinkampul-  
le bis einschließlich 20.Tag;

Vitamin E: 600 mg Alphas-tocopherolacetat p.o. täglich bis einschließlich 20.Tag (Tabelle 5)

Die Dosierung von Selen entsprach der Empfehlung des Herstellers für die Indikation Myo-  
kardinfarkt; die Vitamin E-Dosis wurde in Anlehnung an die Ergebnisse einer Interventions-  
studie (CHAOS) bei Patienten mit chronisch-ischämischer Herzkrankheit gewählt (103).

Eine Einwilligung der Patienten zur Zusatzbehandlung lag vor.

<b>Selen (selenase®)</b>	
Tag 1	500,0 µg i.v. als Bolus, anschließend 500,0 µg / 24 Stunden i.v.
Tag 2	500,0 µg / 24 Stunden i.v.
Tag 3	500,0 µg / 24 Stunden i.v.
4.-20.Tag	3 x 100,0 µg p.o.
<b>µ-Tocopherolacetat (PEXAN E 600®)</b>	
1.-20.Tag	600,0 mg p.o.

Tabelle 5: Zusatzapplikationen in der Behandlungsgruppe

Tabelle 6 zeigt die Anteile der Medikation in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe.

	<b>Behandlungsgruppe (n=31)</b>	<b>Vergleichsgruppe (n=25)</b>
Thrombolyse und Vollheparinisierung über 3 Tage	10 (32%)	13 (52%)
Vollheparinisierung über 3 Tage	21 (68%)	12 (48%)
Azetylsalizylsäure	31 (100%)	25 (100%)
Metoprolol	25 (81%)	21 (84%)
Glycerolnitrat	25 (81%)	20 (80%)
Isosorbiddinitrat	20 (65%)	13 (52%)
Captopril bzw. Enalapril	27 (87%)	21 (84%)
Cerivastatin	19 (61%)	15 (60%)
Selen	31 (100%)	0
Vitamin E	31 (100%)	0

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe

## **4.2. Laborparameter und Bestimmungsmethoden**

Bei allen Patienten wurden vor Beginn einer medikamentösen Behandlung (Tag 1) sowie an den Tagen 2, 3 und 20 des stationären Aufenthaltes Blutproben zur Bestimmung folgender Parameter entnommen:

**Selen in Vollblut und Serum (SeVB und SeS):** Atomabsorption mit Hydridverfahren (19)

**Vitamin E:** Methode nach Lang (59)

**Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS):** Methode nach Yagi (117)

**Glutathionperoxidase (GSH-PX):** optischer Test nach Paglia und Valentine (75)

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Eine Untersuchung der Laborparameter 20 gesunder Probanden aus Reichenbach konnte die Übereinstimmung der hieraus ermittelten Normalbereiche mit den Normalbereichen des Jenaer Instituts bestätigen, weshalb letztere zum Vergleich mit den Patientendaten verwendet werden konnten.

Normalbereiche für die Parameter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) sind aus Tabelle 7 ersichtlich.

Parameter	Abkürzung	Normalbereich ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )
Selen im Serum	SeS	$1,01 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$
Selen im Vollblut	SeVB	$1,37 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$
Vitamin E	VitE	$10,5 \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$
Glutathionperoxidase	GSH-PX	$123 \pm 27 \text{ U/l}$
Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen	TBARS	$2,0 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$

Tabelle 7: Normalbereiche und Abkürzungen der untersuchten Parameter ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ : Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.2.1. Vergleich der Laborparameter der einzelnen Untersuchungstage innerhalb der Gruppen

Die Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderungen der Laborparameter wurden innerhalb der Gruppen auf Signifikanz geprüft. Hierzu verwendeten wir den Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben im Programm SPSS für Windows, Version 6.0.1.

#### 4.2.2. Vergleich der Laborparameter der einzelnen Untersuchungstage mit dem Normalbereich

Alle Laborparameter der Gruppen wurden auf signifikante Abweichungen vom Normalbereich untersucht. Hierzu wurden die 95%-Konfidenzintervalle für die jeweilige Stichprobe gebildet und mit dem Normalbereich verglichen. Liegt die obere 95%-Konfidenzgröße unter-

halb des Normalbereiches, kann der Laborparameter als signifikant niedriger betrachtet werden. Der Laborparameter gilt als signifikant höher als der Normalbereich, wenn die untere 95%-Konfidenzgrenze oberhalb des Normalbereiches liegt.

#### **4.2.3. Vergleich der Laborparameter der Gruppen miteinander**

Die Laborparameter der Gruppen wurden zunächst miteinander auf signifikante Unterschiede bei Beobachtungsbeginn geprüft. Hierzu wurde der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für den späteren Vergleich wurden die jeweiligen Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderungen zum Ausgangswert berechnet und mittels Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Verwendung fand wiederum das Programm SPSS für Windows.

In der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe befand sich ein unterschiedlich großer Anteil thrombolytisch behandelter Herzinfarktpatienten. Um einen Einfluß der Therapieform beurteilen zu können, wurde in beiden Gruppen zusätzlich in Untergruppen (Patienten mit Heparin-Therapie, Patienten mit Thrombolyse-Therapie) untersucht und innerhalb der Gesamtgruppen zwischen Heparin-Therapie-Patienten und Thrombolyse-Patienten verglichen.

#### **4.3. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen**

Zur Ermittlung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen wurden bei allen Patienten Langzeit-EKG-Registrierungen über jeweils zweimal 48 Stunden angefertigt. Die Untersuchungszeitpunkte waren die Tage 2 und 3 bzw. 19 und 20 der stationären Behandlung. Verwendet wurde das System custo tera 100. Es erfolgte die getrennte Analyse von ventrikulären Extrasystolen, ventrikulären Couplets, ventrikulären Salven, ventrikulären Tachykardien und des R-auf-T-Phänomens.



Tabelle 8 zeigt die Voreinstellungen des Langzeitelektrokardiografie-Gerätes zur Bewertung der Ereignisse.

Ventrikuläre Extrasystole	Kammerkomplex breiter als Normalschlag, Vorzeitigkeit
Couplet	Herzfrequenz > 120/min., RR-Intervall < 500 ms
Salve	Herzfrequenz > 120/min., RR-Intervall < 500 ms, Anzahl VES > 2
Ventrikuläre Tachykardie	Herzfrequenz > 120/min., RR-Intervall < 500 ms, Anzahl VES > 5
R-auf-T-Phänomen	VES fällt in T-Welle des vorangehenden Normalschlages

Tabelle 8: Ereignisbewertung im Langzeit-EKG

#### 4.4. Myokardiale Insuffizienzsymptome

Das Vorliegen einer myokardialen Insuffizienz wurde nach klinischen und röntgenologischen Kriterien jeweils bei Aufnahme des Patienten und vor Entlassung bewertet und in Schweregrade eingeteilt.

Tabelle 9 zeigt die Kriterien der Herzinsuffizienzbeurteilung (modifiziert nach (47)).

Grad 0	keine Herzinsuffizienz
Grad 1	auskultatorisch basale Rasselgeräusche über der Lunge (leichte Herzinsuffizienz)
Grad 2	auskultatorisch Rasselgeräusche über allen Lungenfeldern, Dyspnoe; röntgenologisch: Lungenödem (schwere Herzinsuffizienz)
Grad 3	arterielle Hypotonie, kalte Haut, Oligurie, Bewußtseinstrübung (kardiogener Schock)

Tabelle 9: Klinische Einteilung der myokardialen Insuffizienz bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (modifiziert nach (47))

#### 4.5. Echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion

Als Funktionsparameter des Herzens wurde die echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion gewählt. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte mit dem Gerät Soma 44 der Firma KONTRON nach der Flächen-Längen-Methode (M-Mode enddiastolisch und endsystolisch, Volumenbestimmung nach Simpson; Mittelwert aus 3 Messungen) jeweils am Tag 1 und Tag 20 des stationären Aufenthaltes (94).

Bei den klinischen Parametern (Grad der Herzinsuffizienz, echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen verschiedener Formen) wurden bei jedem Patienten die jeweiligen Befunde bei Ersterhebung mit denen bei Kontrolle verglichen (Prä-Post-Differenzen) und den Kategorien „Zunahme“, „Abnahme“ und „Konstanz“ zugeordnet. Bei den ventrikulären Herzrhythmusstörungen und dem Grad der Herzinsuffizienz wurde außerdem die Kategorie „keine“ verwendet, wenn ein Befund weder bei Erst- noch bei Kontrolluntersuchung zu erheben war.

**Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen:** Bei Zunahme oder konstantem Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen im Vergleich der Langzeit -EKG-Registrierungen wurde der Verlauf als „verschlechtert“ gewertet. War die jeweilige F01m der Herzrhythmusstörung rückläufig, wurde mit „gebessert“ bewertet. Falls die F01m der Herzrhythmusstörung weder am Anfang noch am Ende vorlag, wurde der Fall als „gebessert“ kodiert, da eine weitere Verbesserung nicht möglich war.

**Myokardiale Insuffizienz- Symptomatik :** Wurde im Verlauf der Beobachtung eine Zunahme des Herzinsuffizienzgrades registriert oder lag eine Herzinsuffizienz in unverändertem Ausmaß vor, wurde mit „verschlechtert“ kodiert. Bei Abnahme des Insuffizienzgrades wurde mit „gebessert“ gewertet, ebenso bei den Patienten, die weder bei Aufnahme noch vor Entlassung eine Herzinsuffizienzsymptomatik aufwiesen.

**Ejektionsfraktion:** Nahm die echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion im Verlauf zu oder blieb konstant, wurde der Fall als „gebessert“ kodiert. War eine Abnahme der Ejektionsfraktion festzustellen, wurde mit „verschlechtert“ bewertet.

Bei Patienten, die während der Beobachtungszeit von 20 Tagen unter dem Bild der kardialen Dekompensation verstarben (6 Patienten der Behandlungsgruppe, 5 Patienten der Vergleichsgruppe), wurde in den Kategorien Ejektionsfraktion und myokardiale Insuffizienz-Symptomatik mit „verschlechtert“ gewertet. Da von den verstorbenen Patienten andererseits kein zweites Langzeit-EKG abgeleitet werden konnte, wurden diese Fälle aus der Verlaufsbemerkung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen.

Die Anzahl der Fälle „gebessert“ und „verschlechtert“ in beiden Gruppen wurde in Odds Ratios gegenübergestellt. Ist die Chance auf Besserung in beiden Patientengruppen gleich, d.h. es gibt etwa gleiche Anteile an gebesserten und verschlechterten Fällen, so ist das Odds Ratio

1. Wenn das 95%-Konfidenzintervall für die berechneten Odds Ratios die 1 nicht einschließt, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen; bei Odds Ratio  $> 1$  ist die Therapie in der Behandlungsgruppe, bei Odds Ratio  $< 1$  die Behandlung der Vergleichsgruppe überlegen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Laborparameter

#### 5.1.1. Selen im Serum (SeS)

Bei Untersuchungsbeginn (Tag 1) befand sich die SeS-Konzentration der Behandlungsgruppe mit  $0,85 \mu\text{mol/l} \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$  im Normalbereich ( $1,01 \mu\text{mol/l} \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ ). Am Tag 2 stieg die Konzentration signifikant zur Ausgangskonzentration an ( $1,29 \mu\text{mol/l} \pm 0,39 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ). Der signifikante Konzentrationsanstieg war auch an den Tagen 3 ( $1,24 \mu\text{mol/l} \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) und 20 ( $1,28 \mu\text{mol/l} \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) zu verzeichnen, ohne daß es zum Überschreiten des Normalbereiches kam.

In der Vergleichsgruppe blieben die SeS-Konzentrationen bis zum Tag 2 konstant; am Tag 3 war ein signifikanter Konzentrationsabfall zur Ausgangskonzentration zu beobachten ( $0,84 \mu\text{mol/l} \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$  vs.  $0,86 \mu\text{mol/l} \pm 0,21 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,021$ ), am Tag 20 folgte ein nicht signifikanter Konzentrationsanstieg gegenüber Tag 1 ( $0,90 \mu\text{mol/l} \pm 0,19 \mu\text{mol/l}$  vs.  $0,86 \mu\text{mol/l} \pm 0,21 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,279$ ). Während der gesamten Beobachtungszeit befanden sich die SeS-Konzentrationen im Normalbereich.

Im Gruppenvergleich bestanden signifikante Unterschiede im Konzentrationsanstieg Tag 2 vs. Tag 1 ( $0,44 \mu\text{mol/l} \pm 0,46 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-0,04 \mu\text{mol/l} \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ), Tag 3 vs. Tag 1 ( $0,38 \mu\text{mol/l} \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-0,06 \mu\text{mol/l} \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) und Tag 20 vs. Tag 1 ( $0,46 \mu\text{mol/l} \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$  vs.  $0,04 \mu\text{mol/l} \pm 0,04 \mu\text{mol/l} \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) zugunsten der Behandlungsgruppe.

Die Laborparameter in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie bzw. Patienten mit Heparin-Therapie) waren mit den Laborparametern der Gesamtgruppen vergleichbar. (Tabellen 10, 10.1, 10.2, Abbildungen 1, 1.1 und 1.2 sowie Tabellen 21, 26, 26.1, 26.2, 27, 27.1 und 27.2 im Anhang).

Innerhalb der Behandlungsgruppe und innerhalb der Vergleichsgruppe bestanden zwischen thrombolytisch behandelten Patienten und Patienten mit Heparin-Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede der SeS-Konzentrationen (Tabelle 32 und Tabelle 33 im Anhang).

Die Konzentrationsänderungen von SeS im Vergleich mit den Ausgangskonzentrationen waren sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen Heparin-Patienten und Thrombolyse-Patienten (Tabelle 34 und Tabelle 35 im Anhang).

Tabelle 10: Mittelwerte (x) und Standardabweichung (SD) der Selen-Semm-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen

N01malbereich: $1,01 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe</b>				
<b>n</b>	31	29	28	25
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$0,85 \pm 0,28$	$1,29 \pm 0,39$	$1,24 \pm 0,18$	$1,28 \pm 0,15$
<b><math>p_1</math></b>		***	***	***
<b>Vergleichsgruppe</b>				
<b>n</b>	25	23	22	19
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$0,86 \pm 0,21$	$0,86 \pm 0,22$	$0,84 \pm 0,23$	$0,90 \pm 0,20$
<b><math>p_1</math></b>		n.s.	*	*
<b><math>p_2</math></b>	n.s.	***	***	***

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

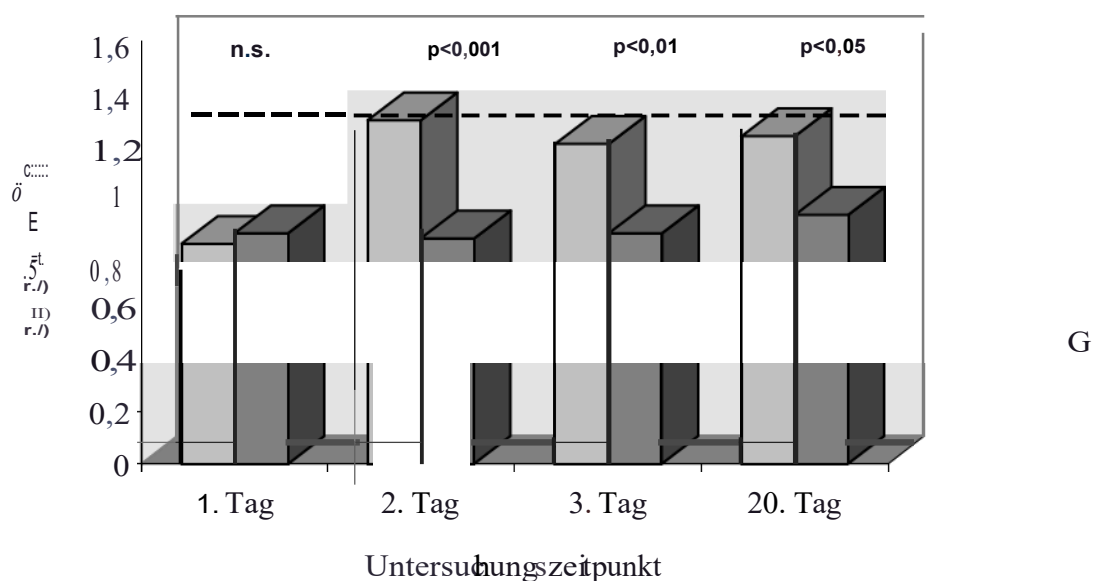


Abbildung 1: Selen-Semm-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (BG, n=31) und in der Vergleichsgruppe (VG, n=25); Signifikanz Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle 10.1: Mittelwerte (x) und Standardabweichung (SD) der Selen-Semm-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie)

N01malbereich: $1,01 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
<b>n</b>	10	9	9	7
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$0,88 \pm 0,35$	$1,27 \pm 0,20$	$1,29 \pm 0,18$	$1,30 \pm 0,17$
<b><math>p_1</math></b>		**	*	***
<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
<b>n</b>	13	12	12	9
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$0,83 \pm 0,16$	$0,88 \pm 0,13$	$0,83 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,18$
<b><math>p_1</math></b>		n.s.	n.s.	n.s.
<b><math>p_2</math></b>	n.s.	***	***	**

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

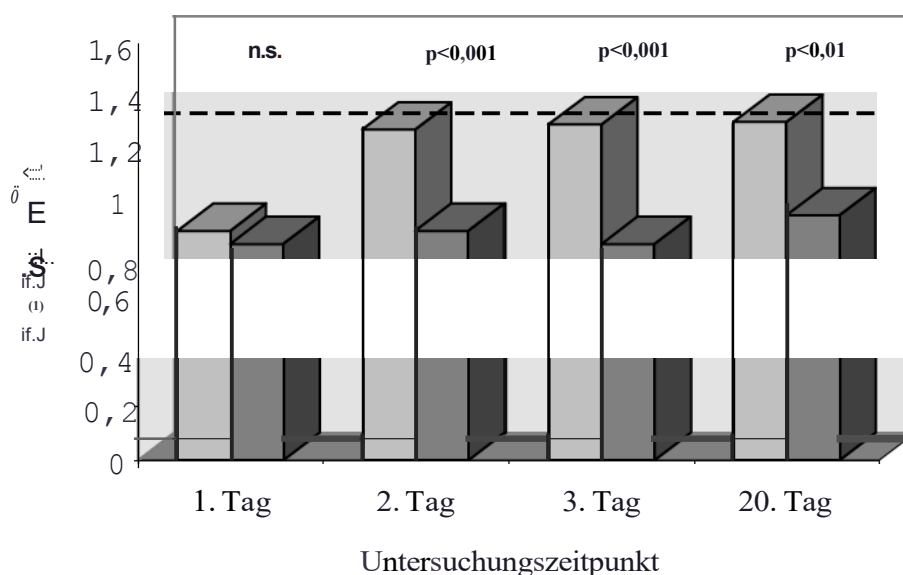


Abbildung 1.1: Selen-Semm-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, BG, n=10) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, VG, n=13); Signifikanz Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle 10.2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Selen-Semm-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Heparin-Therapie)

N01malbereich: $1,01 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	21	20	19	18
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$0,84 \pm 0,26$	$1,31 \pm 0,46$	$1,22 \pm 0,18$	$1,25 \pm 0,13$
$p_1$		**	***	***
<b>Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	12	11	10	10
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$0,88 \pm 0,25$	$0,86 \pm 0,29$	$0,88 \pm 0,33$	$0,95 \pm 0,34$
$p_1$		n.s.	n.s.	n.s.
$p_2$	n.s.	***	**	*

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

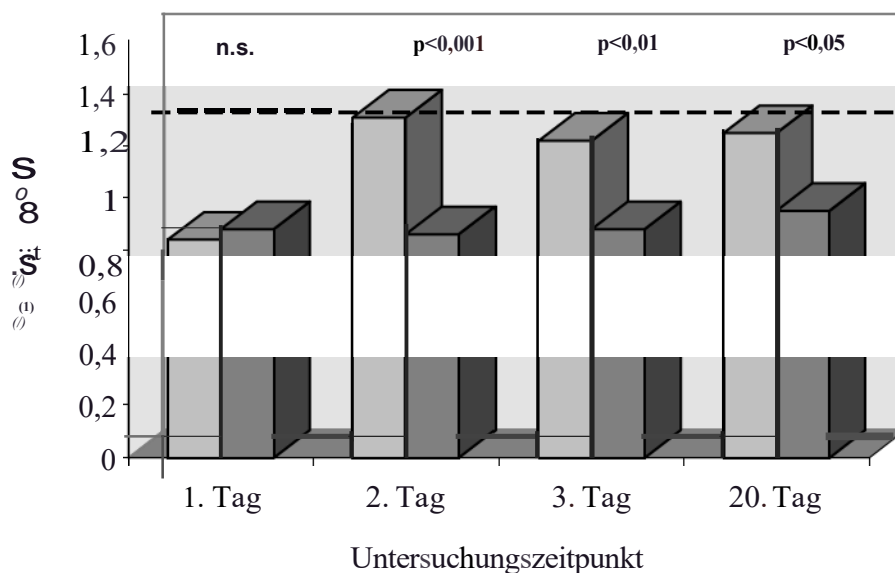


Abbildung 1.2: Selen-Semm-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, BG, n=21) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, VG, n=12); Signifikanzen Gruppen unterschied; gestrichelt: N01malbereich

### 5.1.2. Selen im Vollblut(SeVB)



Am Tag 1 unserer Untersuchungen war die SeVB-Konzentration in der Behandlungsgruppe mit  $0,89 \mu\text{mol/l} \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$  im Vergleich mit dem Normalbereich ( $1,37 \mu\text{mol/l} \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ ) signifikant erniedrigt. Am Tag 2 stieg die SeVB-Konzentration signifikant an ( $1,15 \mu\text{mol/l} \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,0002$ ) und erreichte den Normalbereich. Der Konzentrationsanstieg im Vergleich mit Tag 1 war auch am Tag 3 ( $1,18 \mu\text{mol/l} \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,0002$ ) und Tag 20 ( $1,26 \mu\text{mol/l} \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,0002$ ) signifikant, ohne daß der Normalbereich überschritten wurde.

In der Vergleichsgruppe befand sich die SeVB-Konzentration am Tag 1 ( $1,16 \mu\text{mol/l} \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$ ) im Normalbereich. Die SeVB-Konzentrationen blieben auch an den Folgetagen im Normalbereich, allerdings war am Tag 2 ( $1,09 \mu\text{mol/l} \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) und am Tag 3 ( $1,10 \mu\text{mol/l} \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,017$ ) ein signifikanter Konzentrationsabfall gegenüber Tag 1 zu beobachten. Am Tag 20 ( $1,14 \mu\text{mol/l} \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$ ) hatte die SeVB-Konzentration noch nicht wieder die Ausgangskonzentration erreicht.

Im Vergleich beider Gruppen bestand in der Behandlungsgruppe ein signifikant höherer Anstieg der SeVB-Konzentrationen Tag 2 vs. Tag 1 ( $0,26 \mu\text{mol/l} \pm 0,12 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-0,09 \mu\text{mol/l} \pm 0,08 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ), Tag 3 vs. Tag 1 ( $0,29 \mu\text{mol/l} \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-0,08 \mu\text{mol/l} \pm 0,14 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ) und Tag 20 vs. Tag 1 ( $0,37 \mu\text{mol/l} \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$  vs.  $-0,02 \mu\text{mol/l} \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,000$ ).

Die Laborparameter in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie bzw. Patienten mit Heparin-Therapie) waren mit den Laborparametern der Gesamtgruppen vergleichbar (Tabellen 11, 11.1 und 11.2, Abbildungen 2, 2.1 und 2.2 sowie Tabellen 26, 26.1, 26.2, 27, 27.1 und 27.2 im Anhang). Innerhalb der Behandlungsgruppe und innerhalb der Vergleichsgruppe bestanden zwischen thrombolytisch behandelten Patienten und Patienten mit Heparin-Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede der SeVB-Konzentrationen (Tabelle 32 und Tabelle 33 im Anhang). Die Konzentrationsänderungen von SeVB im Vergleich mit den Ausgangskonzentrationen waren sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen Heparin-Patienten und Thrombolyse-Patienten (Tabelle 34 und Tabelle 35 im Anhang).

Tabelle 11: Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Selen-Vollblut-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen

N01malbereich: $1,37 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe</b>				
n	31	29	28	25
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$0,89 \pm 0,17$	$1,15 \pm 0,16$	$1,18 \pm 0,16$	$1,26 \pm 0,18$
$p_1$		***	***	***
<b>Vergleichsgruppe</b>				
n	25	23	22	19
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,16 \pm 0,26$	$1,09 \pm 0,22$	$1,10 \pm 0,29$	$1,14 \pm 0,23$
$p_1$		***	*	n.s.
$p_2$	***	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*\*  $p < 0,001$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

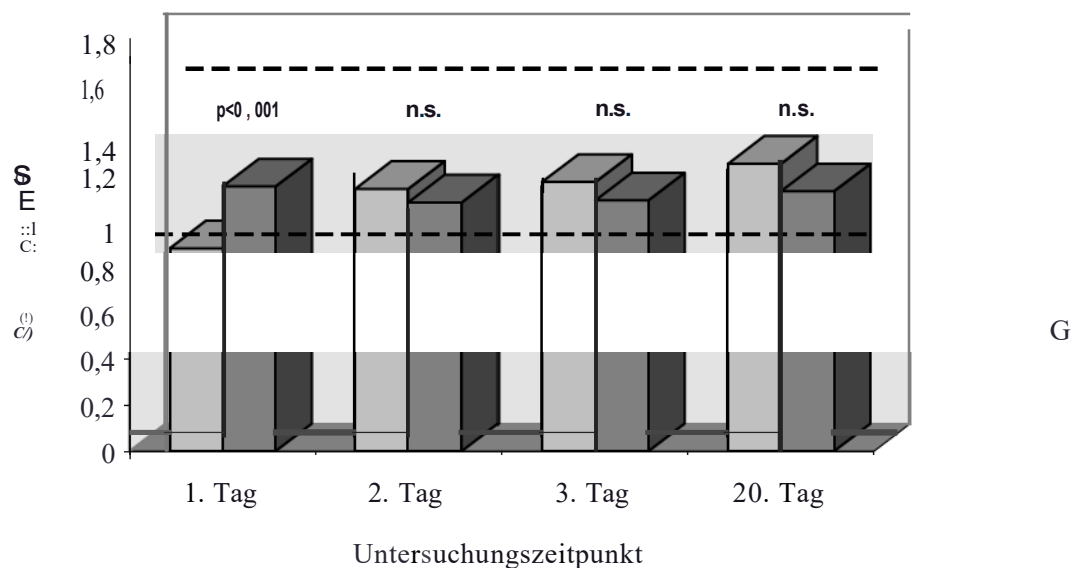


Abbildung 2: Selen-Vollblut-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (BG, n=31) und in der Vergleichsgruppe (VG, n=25); Signifikanzen Gruppenunterschied; gestrichelt: N01 malbereich

Tabelle 11.1: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Selen-Vollblut-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie)

N01malbereich: $1,37 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	10	9	9	7
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$0,84 \pm 0,16$	$1,10 \pm 0,18$	$1,15 \pm 0,15$	$1,26 \pm 0,23$
$p_1$		***	***	**
<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	13	12	12	9
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,14 \pm 0,23$	$1,13 \pm 0,18$	$1,16 \pm 0,22$	$1,18 \pm 0,26$
$p_1$		**	n.s.	n.s.
$p_2$	**	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  n.s. : nicht signifikant

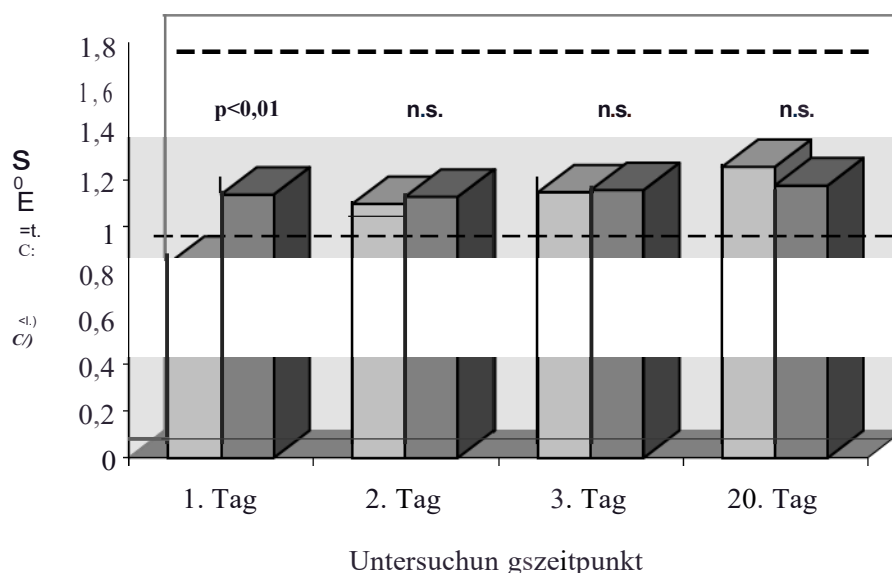


Abbildung 2.1: Selen-Vollblut-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, BG, n=10) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, VG, n=13); Signifikanz Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle! 1.2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Selen-Vollblut-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Heparin-Therapie)

N01malbereich: $1,37 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	21	20	19	18
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$0,90 \pm 0,18$	$1,18 \pm 0,15$	$1,19 \pm 0,17$	$1,26 \pm 0,16$
$P_1$		***	***	***
<b>Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	12	11	10	10
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,16 \pm 0,30$	$1,06 \pm 0,24$	$1,07 \pm 0,34$	$1,13 \pm 0,22$
$P_1$		*	n.s.	n.s.
$P_2$	*	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*\*  $p < 0,001$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

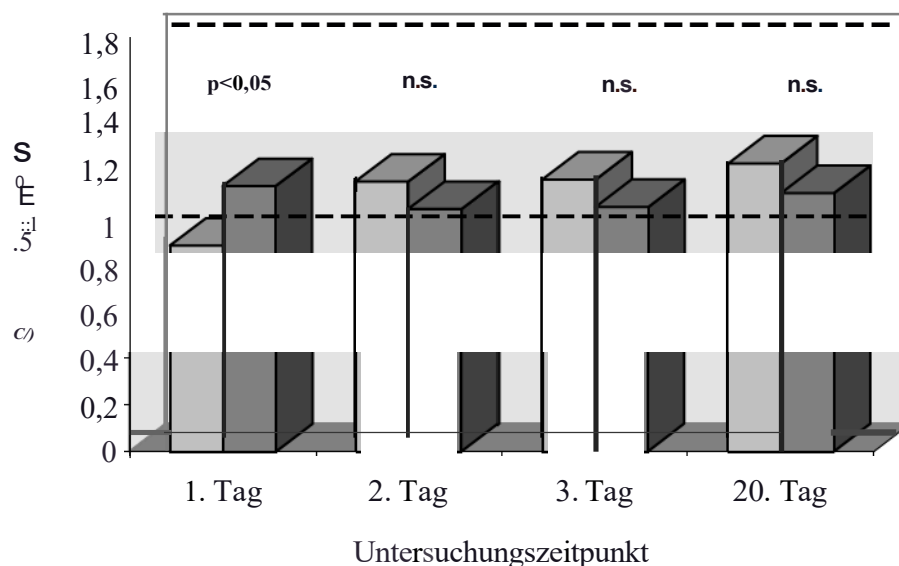


Abbildung 2.2: Selen-Vollblut-Konzentrationen in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, BG, n=21) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, VG, n=12); Signifikanz Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

### 5.1.3. Glutathionperoxidase (GSH-PX)

In der Behandlungsgruppe war die Aktivität der GSH-PX am Tag 1 mit  $125,06 \text{ U/l} \pm 43,59 \text{ U/l}$  im Normalbereich ( $123 \text{ U/l} \pm 27 \text{ U/l}$ ). An den Tagen 2 ( $146,55 \text{ U/l} \pm 52,25 \text{ U/l}$ ,  $p=0,000$ ), 3 ( $161,30 \text{ U/l} \pm 61,90 \text{ U/l}$ ,  $p=0,0003$ ) und 20 ( $168,00 \text{ U/l} \pm 66,21 \text{ U/l}$ ,  $p=0,0006$ ) war ein signifikanter Aktivitätsanstieg verglichen mit der Ausgangsaktivität zu beobachten. Auch an den Tagen 2, 3 und 20 befand sich die GSH-PX-Aktivität im Normalbereich.

Die Patienten der Vergleichsgruppe wiesen am Tag 1 eine GSH-PX-Aktivität ohne signifikante Abweichung vom Normalbereich auf ( $164,64 \text{ U/l} \pm 57,83 \text{ U/l}$ ). Die Enzymaktivität stieg an den Tagen 2 ( $180,82 \text{ U/l} \pm 63,83 \text{ U/l}$ ,  $p=0,013$ ) und 3 ( $196,00 \text{ U/l} \pm 69,21 \text{ U/l}$ ,  $p=0,000$ ) signifikant zur Ausgangsaktivität an. Am Tag 20 hatte die GSH-PX-Aktivität etwa die Ausgangsaktivität erreicht ( $167,84 \text{ U/l} \pm 54,82 \text{ U/l}$ ). An den Tagen 2 und 3 lag die Enzymaktivität signifikant über dem Normalbereich.

Im Gruppenvergleich war der Aktivitätsanstieg in der Behandlungsgruppe Tag 20 vs. Tag 1 signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $46,84 \text{ U/l} \pm 43,27 \text{ U/l}$  vs.  $4,16 \text{ U/l} \pm 42,17 \text{ U/l}$ ,  $p=0,002$ ).

Die Laborparameter in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie bzw. Patienten mit Heparin-Therapie) waren mit den Laborparametern der Gesamtgruppen vergleichbar (Tabellen 12, 12.1 und 12.2, Abbildungen 3, 3.1 und 3.2 sowie Tabellen 23, 26, 26.1, 26.2, 27, 27.1 und 27.2 im Anhang). Innerhalb der Behandlungsgruppe und innerhalb der Vergleichsgruppe bestanden zwischen thrombolytisch behandelten Patienten und Patienten mit Heparin-Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede der GSH-PX-Aktivität (Tabelle 32 und Tabelle 33 im Anhang). Die Thrombolyse-Patienten der Behandlungsgruppe wiesen am Tag 3 einen signifikant höheren Anstieg der GSH-PX-Aktivität zum Ausgangswert als die Heparin-Patienten der Behandlungsgruppe auf ( $55,44 \pm 33,21 \text{ U/l}$  vs.  $27,30 \pm 24,92 \text{ U/l}$ ,  $p=0,04$ ). In der Vergleichsgruppe waren am Tag 2 ( $22,36 \pm 20,30 \text{ U/l}$  vs.  $2,92 \pm 19,47 \text{ U/l}$ ,  $p=0,03$ ) und am Tag 3 ( $44,0 \pm 25,73 \text{ U/l}$  vs.  $13,17 \pm 20,94 \text{ U/l}$ ,  $p=0,004$ ) ein signifikant höherer Aktivitätsanstieg der GSH-PX zur Ausgangsaktivität bei den Patienten mit Thrombolyse-Therapie verglichen mit den Heparin-Patienten zu beobachten (Tabelle 34 und Tabelle 35 im Anhang).

Tabelle 12 : Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Glutathionperoxidase-Aktivität (U/l), Signifikanz ( $p_1$ ) der Aktivitätsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Aktivitätsunterschiedes zwischen den Gruppen

N01malbereich: $123 \pm 27$ U/l	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe</b>				
<b>n</b>	31	29	28	25
<b><math>\bar{x} \pm SD</math></b>	$125,06 \pm 43,59$	$146,55 \pm 52,25$	$161,30 \pm 61,90$	$168,00 \pm 66,21$
<b><math>p_1</math></b>		***	***	***
<b>Vergleichsgruppe</b>				
<b>n</b>	25	23	22	19
<b><math>\bar{x} \pm SD</math></b>	$164,64 \pm 57,83$	$180,82 \pm 63,83$	$196,00 \pm 69,21$	$167,84 \pm 54,82$
<b><math>p_1</math></b>		*	***	n.s.
<b><math>p_2</math></b>	**	*	n.s.	n.s.

\*\*\* $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

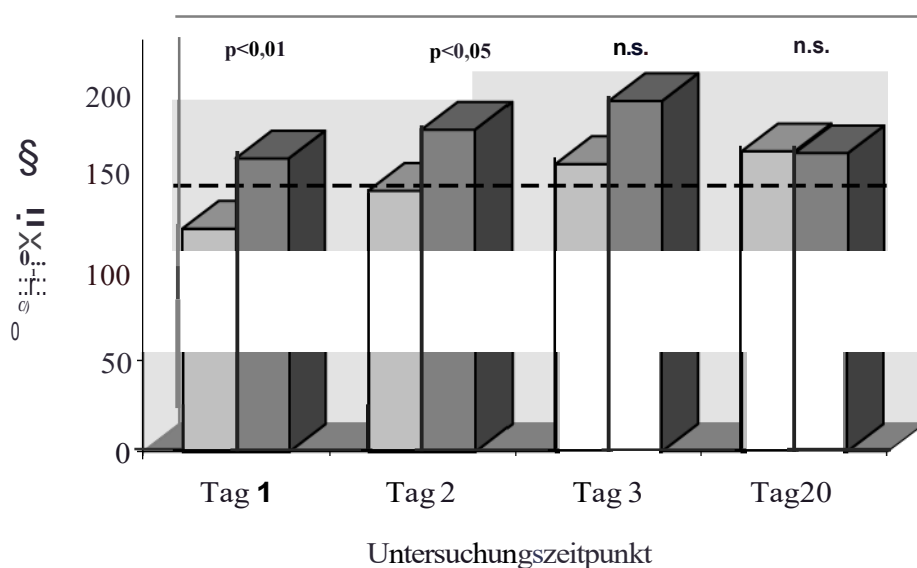


Abbildung 3: Glutathionperoxidase-Aktivität in der Behandlungsgruppe (BG, n=31) und in der Vergleichsgruppe (VG, n=25); Signifikanz Gruppen unterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle 12.1: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Glutathionperoxidase-Aktivität (U/l), Signifikanz ( $p_1$ ) der Aktivitätsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Aktivitätsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie)

N01malbereich: 123 ± 27 U/l	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
<b>n</b>	10	9	9	7
<b><math>\bar{x} \pm SD</math></b>	123,10 ± 41,61	155,10 ± 61,60	179,33 ± 68,80	176,86 ± 58,30
<b><math>p_1</math></b>		**	**	**
<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
<b>n</b>	13	12	12	9
<b><math>\bar{x} \pm SD</math></b>	169,92 ± 59,42	191,64 ± 69,82	213,27 ± 68,00	184,78 ± 60,52
<b><math>p_1</math></b>		**	***	n.s.
<b><math>p_2</math></b>	*	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

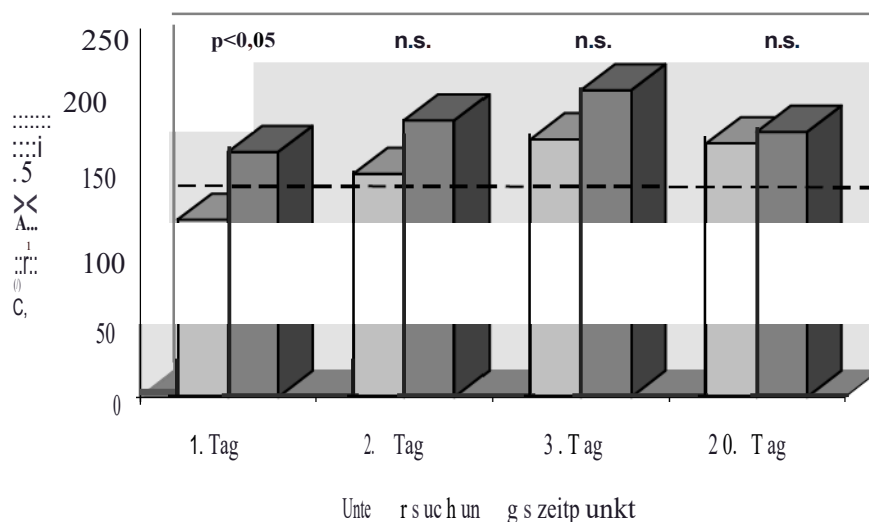


Abbildung 3.1: Glutathionperoxidase-Aktivität in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, BG, n=10) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, VG, n=13); Signifikanz Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle 12.2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Glutathionperoxidase-Aktivität (U/l), Signifikanz ( $p_1$ ) der Aktivitätsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Aktivitätsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Heparin-Therapie)

Normalsbereich: $123 \pm 27$ U/l	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	21	20	19	18
$\bar{x} \pm SD$	$121,90 \pm 42,49$	$138,90 \pm 46,63$	$149,20 \pm 56,69$	$158,65 \pm 67,72$
$p_1$		**	***	**
<b>Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	12	11	10	10
$\bar{x} \pm SD$	$162,69 \pm 57,27$	$173,67 \pm 57,21$	$183,92 \pm 68,34$	$162,82 \pm 56,01$
$p_1$		n.s.	n.s.	n.s.
$p_2$	*	n.s.	n.s.	n.s.

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

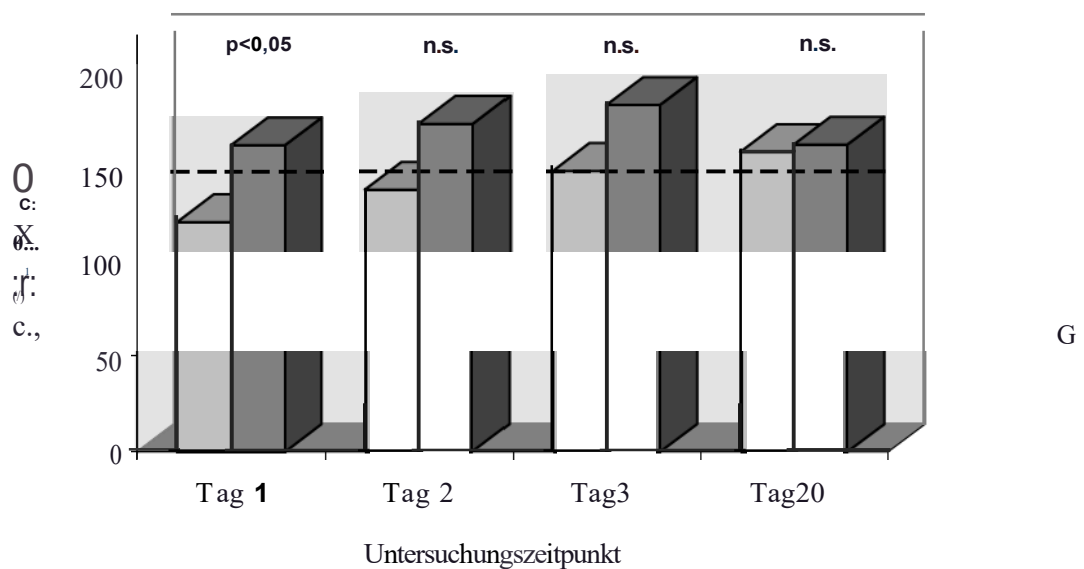


Abbildung 3.2: Glutathionperoxidase-Aktivität in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, BG, n=21) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, VG, n=12)



#### 5.1.4. Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS)

Die Konzentration der TBARS war in der Behandlungsgruppe am Tag 1 mit  $1,40 \mu\text{mol/l} \pm 0,44 \mu\text{mol/l}$  signifikant zum Normalbereich ( $2,0 \mu\text{mol/l} \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$ ) erniedrigt. An den Folgetagen sank die Konzentration verglichen mit der Ausgangskonzentration nicht signifikant ab (Tag 2:  $1,39 \mu\text{mol/l} \pm 0,51 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,83$ ; Tag 3:  $1,33 \mu\text{mol/l} \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,14$ ). Am Tag 20 folgte ein signifikanter Konzentrationsabfall ( $1,18 \mu\text{mol/l} \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$  vs.  $1,40 \mu\text{mol/l} \pm 0,44 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,017$ ). Die Konzentration blieb damit signifikant niedriger als der Normalbereich.

In der Vergleichsgruppe befand sich die Konzentration der TBARS am Tag 1 mit  $1,79 \mu\text{mol/l} \pm 0,44 \mu\text{mol/l}$  im Normalbereich. Im Vergleich mit Tag 1 sank die TBARS-Konzentration am Tag 2 nicht signifikant ab ( $1,72 \mu\text{mol/l} \pm 0,47 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,323$ ), es folgten ein nicht signifikanter Konzentrationsabfall am Tag 3 ( $1,70 \mu\text{mol/l} \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,205$ ) sowie ein nicht signifikanter Konzentrationsabfall am Tag 20 ( $1,66 \mu\text{mol/l} \pm 0,46 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,084$ ). An allen Tagen blieb die TBARS-Konzentration ohne signifikante Abweichung vom Normalbereich. Der Konzentrationsabfall der TBARS war im Gruppenvergleich ohne signifikanten Unterschied.

Die Laborparameter in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie bzw. Patienten mit Heparin-Therapie) waren mit den Laborparametern der Gesamtgruppen vergleichbar (Tabellen 13, 13.1 und 13.2, Abbildungen 4, 4.1 und 4.2 sowie Tabellen 24, 26, 26.1, 26.2, 27, 27.1 und 27.2 im Anhang).

Innerhalb der Behandlungsgruppe und innerhalb der Vergleichsgruppe bestanden zwischen thrombolytisch behandelten Patienten und Patienten mit Heparin-Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede der TBARS-Konzentrationen (Tabelle 32 und Tabelle 33 im Anhang).

Die Konzentrationsänderungen von TBARS im Vergleich mit den Ausgangskonzentrationen waren sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen Heparin-Patienten und Thrombolyse-Patienten (Tabelle 34 und Tabelle 35 im Anhang).

Tabelle 13: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen

N01malbereich: $2,0 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe</b>				
n	31	29	28	25
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,40 \pm 0,44$	$1,39 \pm 0,51$	$1,33 \pm 0,41$	$1,18 \pm 0,40$
$p_1$		n.s.	n.s.	*
<b>Vergleichsgruppe</b>				
n	25	23	22	19
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,79 \pm 0,44$	$1,72 \pm 0,47$	$1,70 \pm 0,41$	$1,66 \pm 0,46$
$p_1$		n.s.	n.s.	n.s.
$p_2$	**	*	**	**

\*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

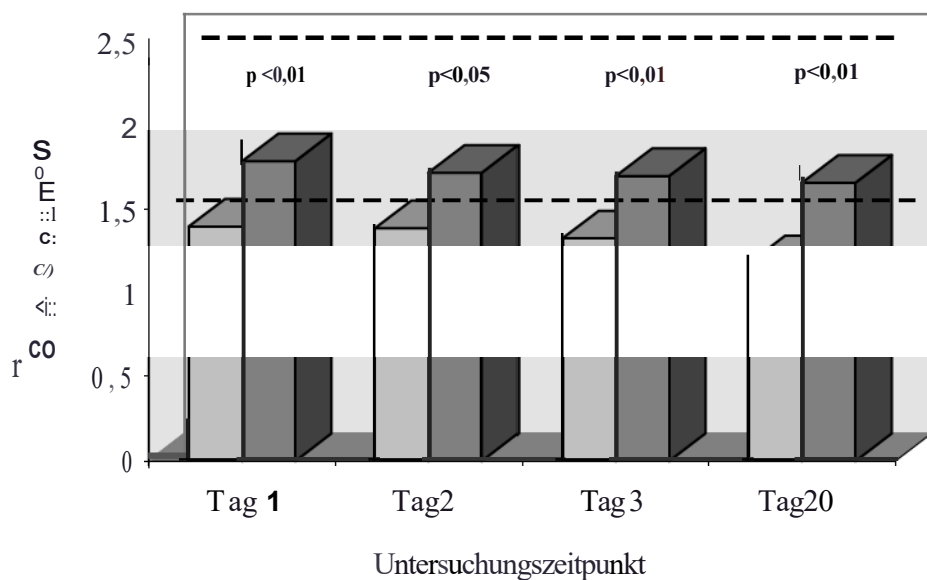


Abbildung 4: Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen in der Behandlungsgruppe (BG, n=31) und in der Vergleichsgruppe (VG, n=25); Signifikanzen Gruppenunterschied; gestrichelt: N01malbereich

Tabelle 13.1: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie)

N01malbereich: $2,0 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	10	9	9	7
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,32 \pm 0,43$	$1,32 \pm 0,64$	$1,25 \pm 0,36$	$1,06 \pm 0,34$
P1		n.s.	n.s.	*
<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	13	12	12	9
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,81 \pm 0,37$	$1,70 \pm 0,35$	$1,64 \pm 0,36$	$1,69 \pm 0,35$
P1		n.s.	n.s.	n.s.
P2	*	n.s.	*	**

\*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s. : nicht signifikant

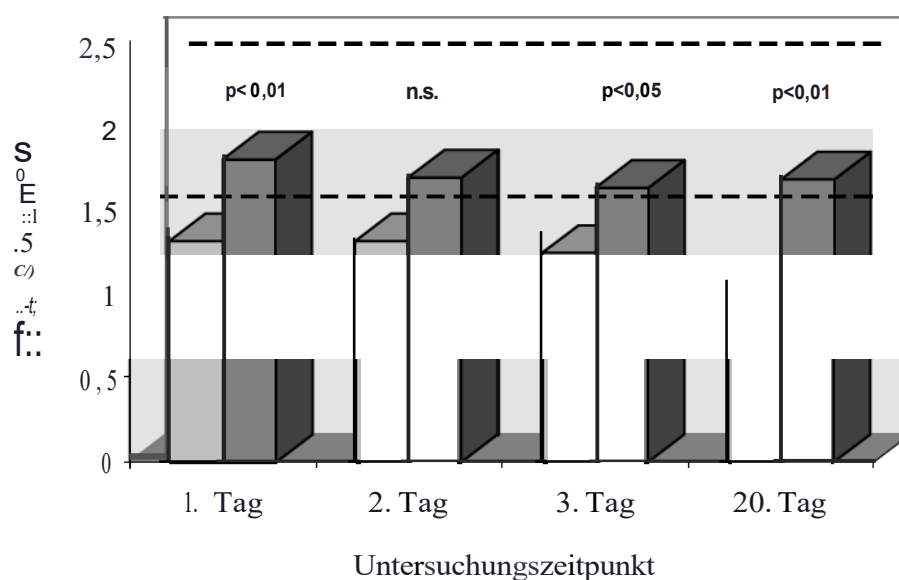


Tabelle 13.2: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen ( $\mu\text{mol/l}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Heparin-Therapie)

Normalbereich: $2,0 \pm 0,4 \mu\text{mol/l}$	1.Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	21	20	19	18
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,48 \pm 0,42$	$1,46 \pm 0,44$	$1,39 \pm 0,42$	$1,22 \pm 0,43$
$p_1$		<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>
<b>Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	12	11	10	10
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$1,68 \pm 0,58$	$1,65 \pm 0,63$	$1,68 \pm 0,54$	$1,60 \pm 0,55$
$p_1$		<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>
$p_2$	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant

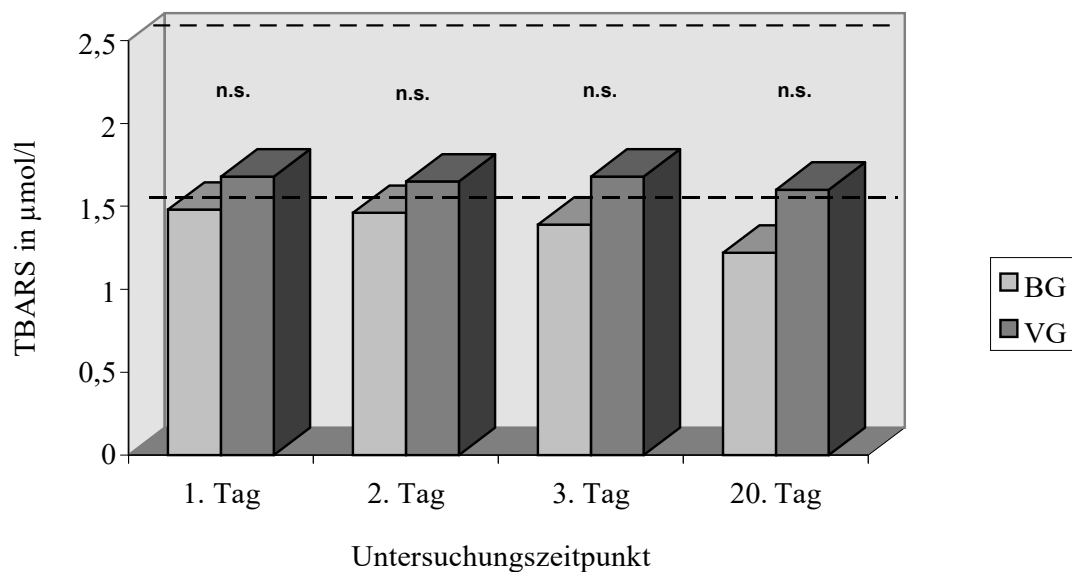


Abbildung 4.2: Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, BG,  $n=21$ ) und in der Vergleichs-

gruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, VG, n=12); Signifikanzen Gruppenunterschied; gestrichelt: Normalbereich

#### **5.1.5. Vitamin E**

Die Vitamin E-Konzentration in der Behandlungsgruppe befand sich am Tag 1 mit  $13,83 \mu\text{g/ml} \pm 3,69 \mu\text{g/ml}$  im Normalbereich ( $10,5 \mu\text{g/ml} \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$ ). Am Tag 2 wurde ein nicht signifikanter Konzentrationsanstieg gemessen ( $15,47 \mu\text{g/ml} \pm 4,93 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,061$ ); es folgten signifikante Anstiege der Vitamin E-Konzentration am Tag 3 ( $19,73 \mu\text{g/ml} \pm 6,71 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,000$ ) und Tag 20 ( $28,06 \mu\text{g/ml} \pm 13,61 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,000$ ). Im Vergleich mit dem Normalbereich war die Vitamin E-Konzentration der Patienten der Behandlungsgruppe an den Tagen 3 und 20 signifikant erhöht.

Die Patienten der Vergleichsgruppe wiesen am Tag 1 eine im Normalbereich gelegene Vitamin E-Konzentration auf ( $13,64 \mu\text{g/ml} \pm 2,96 \mu\text{g/ml}$ ). Am Tag 2 wurde ein nicht signifikanter Konzentrationsabfall ( $13,37 \mu\text{g/ml} \pm 3,00 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,116$ ), am Tag 3 ein signifikanter Konzentrationsabfall ( $13,26 \mu\text{g/ml} \pm 2,87 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,04$ ) registriert. Am Tag 20 war die Vitamin E-Konzentration nicht signifikant zum Ausgangswert gestiegen ( $13,89 \mu\text{g/ml} \pm 3,27 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,61$ ). Die Vitamin E-Konzentrationen blieben an allen Tagen ohne signifikante Abweichung vom Normalbereich. Im Gruppenvergleich bestand ein signifikanter Unterschied im Konzentrationsanstieg von Vitamin E Tag 2 vs. Tag 1 ( $1,64 \mu\text{g/ml} \pm 3,95 \mu\text{g/ml}$  vs.  $-0,57 \pm 1,28 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,008$ ), Tag 3 vs. Tag 1 ( $5,95 \mu\text{g/ml} \pm 5,47 \mu\text{g/ml}$  vs.  $-0,68 \mu\text{g/ml} \pm 1,36 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,000$ ) und Tag 20 vs. Tag 1 ( $14,17 \mu\text{g/ml} \pm 13,42 \mu\text{g/ml}$  vs.  $0,23 \mu\text{g/ml} \pm 3,04 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,000$ ) zugunsten der Behandlungsgruppe.

Die Laborparameter in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie bzw. Patienten mit Heparin-Therapie) waren mit den Laborparametern der Gesamtgruppen vergleichbar (Tabellen 14, 14.1 und 14.2, Abbildungen 5, 5.1 und 5.2 sowie Tabellen 25, 26, 26.1, 26.2, 27, 27.1 und 27.2 im Anhang). Innerhalb der Behandlungsgruppe und innerhalb der Vergleichsgruppe bestanden zwischen thrombolytisch behandelten Patienten und Patienten mit Heparin-Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede der VitE-Konzentrationen (Tabelle 32 und Tabelle 33 im Anhang). Die Konzentrationsänderungen von VitE im Vergleich mit den Ausgangskonzentrationen waren sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe ohne signifikanten Unterschied zwischen Heparin-Patienten und Thrombolyse-Patienten (Tabelle 34 und Tabelle 35 im Anhang).

Tabelle 14: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Vitamin E-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), Signifikanz CP1) der Konzentrationsänderungen innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen

N01malbereich: $10,5 \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe</b>				
<b>n</b>	31	29	28	25
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$13,83 \pm 3,69$	$15,47 \pm 4,93$	$19,73 \pm 6,71$	$28,06 \pm 13,61$
<b>P1</b>		n.s.	***	***
<b>Vergleichsgruppe</b>				
<b>n</b>	25	23	22	19
<b><math>\bar{x} \pm \text{SD}</math></b>	$13,64 \pm 2,96$	$13,37 \pm 3,0$	$13,26 \pm 2,87$	$13,89 \pm 3,27$
<b>P1</b>		n.s.	*	n.s.
<b>P2</b>	n.s.	n.s.	***	***

\*\*\*  $p < 0,001$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

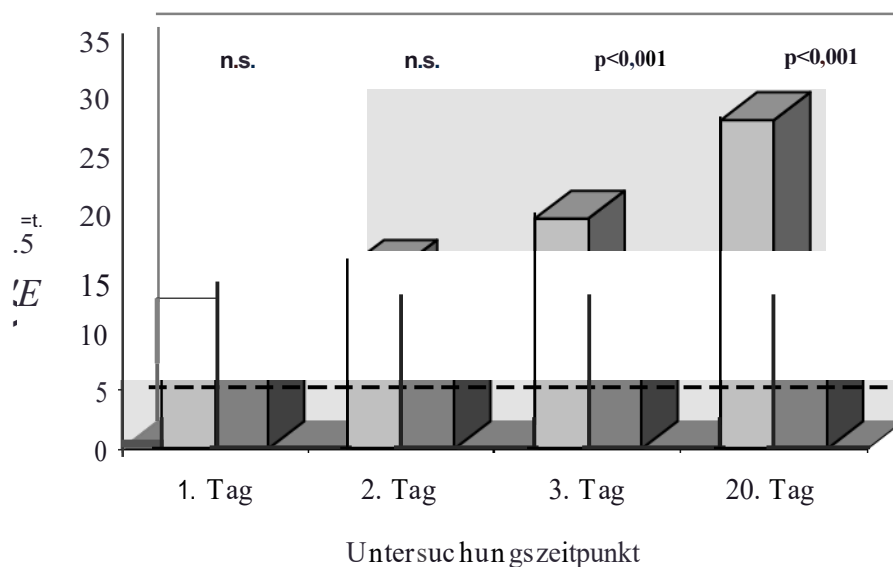


Abbildung 5: Vitamin E-Konzentration in der Behandlungsgruppe (BG, n=31) und in der Vergleichsgruppe (VG, n=25); Signifikanzen Gruppenunterschied; gestrichelt: Normbereich Tabelle 14.1: Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung (SD) der Vitamin E-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), Signifikanz ( $p_1$ ) der Konzentrationsänderungen innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz ( $p_2$ ) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gruppen (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie)

Normbereich: $10,5 \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	10	9	9	7
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$13,50 \pm 2,52$	$14,38 \pm 3,20$	$21,34 \pm 6,55$	$21,73 \pm 4,48$
$p_1$		n.s.	**	**
<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Pat.)</b>				
n	13	12	12	9
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$13,80 \pm 2,30$	$13,59 \pm 2,22$	$13,54 \pm 2,14$	$13,47 \pm 2,47$
$p_1$		n.s.	n.s.	n.s.
$p_2$	n.s.	n.s.	**	**

\*\*  $p < 0,01$  n.s.: nicht signifikant

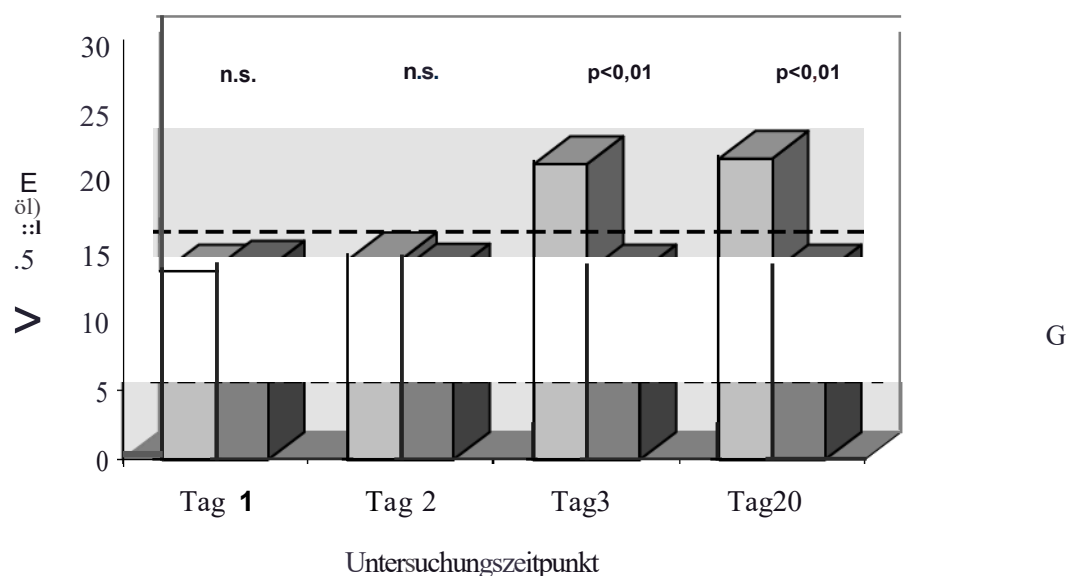


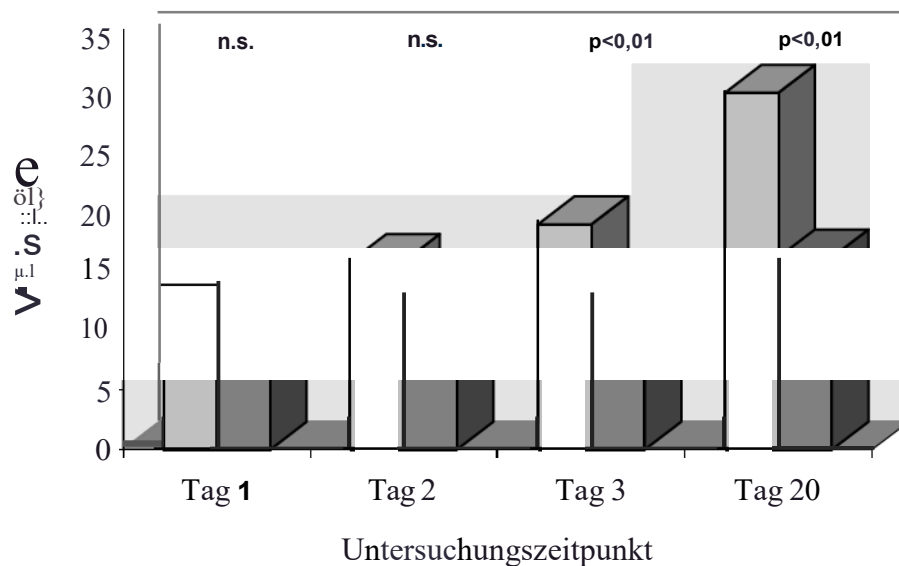
Abbildung 5.2: Vitamin E-Konzentration in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie, BG, n=10) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten

mit Thrombolyse-Therapie, VG, n=13); Signifikanzen Gmppenunterschied;gestrichelt: Normalbereich

Tabelle 14.2: Mittelweite (x) und Standardabweichung (SD) der Vitamin E-Konzentration (µg/ml), Signifikanz (p<sub>1</sub>) der Konzentrationsänderung innerhalb der Behandlungs- und innerhalb der Vergleichsgruppe sowie Signifikanz (p<sub>2</sub>) des Konzentrationsunterschiedes zwischen den Gmppen (Untergmppen Patienten mit Heparin-Therapie)

N01m albereich: 10,5 ± 5,5 µg/ml	1. Tag	2.Tag	3.Tag	20.Tag
<b>Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	21	20	19	18
x ± SD	13,83 ± 4,22	15,92 ± 5,70	19,12 ± 6,98	30,16 ± 15,61
P1		*	***	**
<b>Ver gleichsgruppe (Heparin-Patienten)</b>				
n	12	11	10	10
x ± SD	13,75 ± 3,64	13,49 ± 3,73	13,33 ± 3,60	16,32 ± 7,73
P1		n .s.	n .s .	n .s.
P2	n .s.	n .s.	**	**

\*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05 n.s.: nicht signifikant



G



Abbildung 5.2: Vitamin E-Konzentration in der Behandlungsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, BG, n=21) und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie, VG, n=12); Signifikanzen Gruppenunterschied; gestrichelt: Normalbereich

## **5.2. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen**

In der Behandlungsgruppe (n=31) standen von 25 Patienten (81%) jeweils Langzeit-EKG-Registrierungen der Tage 2/3 und 19/20 zum Vergleich zur Verfügung. 6 Patienten waren vor Ableitung eines Kontroll-Langzeit-EKG's an den Folgen des akuten Myokardinfarktes verstorben.

In der Vergleichsgruppe (n=25) konnten von 19 Patienten (76%) Langzeit-EKG-Befunde der Tage 2/3 und 19/20 zum Vergleich herangezogen werden. 5 Patienten waren vor Beobachtungsabschluß unter dem Bild der kardialen Dekompensation verstorben, 1 Patient mußte wegen einer akuten chirurgischen Erkrankung operiert werden und schied aus der Vergleichsgruppe aus.

### **5.2.1. Ventrikuläre Extrasystolen**

In der Behandlungsgruppe wiesen 20 der 25 Patienten (80,0%) im ersten Langzeit-EKG ventrikuläre Extrasystolen auf. Bei 10 Patienten (40,0%) nahmen die ventrikulären Extrasystolen im Verlauf an Häufigkeit zu, bei 12 Patienten (48,0%) ab, 3 Patienten (12,0%) wiesen in keiner der Langzeit-EKG-Ableitungen ventrikuläre Extrasystolen auf.

Definitionsgemäß zeigten 10 Patienten (40,0%) im Verlauf eine Verschlechterung, 15 Patienten (60,0%) eine Verbesserung des Befundes.

In der Vergleichsgruppe waren bei 14 der 19 Patienten (73,7%) primär ventrikuläre Extrasystolen nachweisbar. Bei Kontrolluntersuchung nahm die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen bei 9 Patienten (47,4%) zu, blieb bei 1 Patienten (5,2%) konstant und nahm bei 6 Patienten (31,6%) ab. 3 Patienten (15,8%) wiesen wie im ersten Langzeit-EKG keine ventrikulären Extrasystolen auf.

Definitionsgemäß wiesen im Verlauf somit 10 Patienten (52,8%) eine Verschlechterung des Befundes auf, 9 Patienten (47,2%) zeigten eine Verbesserung.

Gruppenunterschiede waren sowohl in den Gesamtgruppen als auch in den Untergruppen nicht signifikant. Lediglich bei Gegenüberstellung der Heparin-Patienten und der Thrombolyse-Patienten innerhalb der Vergleichsgruppe zeigten die lysierten Patienten eine signifikant höhere Verbesserungsrate der ventrikulären Extrasystolen.

(Tabelle 15 und Tabelle 30 im Anhang)

	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p1
	Gesamt (n=19)		Gesamt (n=25)		
	n	%	n	%	
Zunahme	9	47,4	10	40,0	n.s.
Konstanz	1	5,2	0	0	
Abnahme	6	31,6	12	48,0	
Keine	3	15,8	3	12,0	
	Thrombolyse-Pat. (n=9)		Thrombolyse-Pat. (n=7)		n.s.
	n	%	n	%	
Zunahme	2	22,2	2	28,6	
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	5	55,6	4	57,1	n.s.
Keine	2	22,2	1	14,3	
	Heparin-Pat. (n=10)		Heparin-Pat. (n=18)		
	n	%	n	%	
Zunahme	7	70,0	8	44,5	n.s.
Konstanz	1	10,0	0	0	
Abnahme	1	10,0	8	44,5	
Keine	1	10,0	2	11,0	
p2	sign.		n.s.		

Tabelle 15: Veränderungsdaten der ventrikulären Extrasystolen in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten) im Vergleich. Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant; sign.: signifikant)

### 5.2.2. Couplets

6 der 25 Patienten der Behandlungsgruppe (24,0%) wiesen im ersten Langzeit-EKG Couplets auf. Im Verlauf wurde bei 3 Patienten (12,0%) eine Zunahme der Anzahl von Couplets dokumentiert, bei 5 Patienten (20,0%) zeigte sich eine Abnahme. Bei 17 Patienten (68,0%) waren in keinem der beiden Langzeit-EKG-Befunde Couplets nachweisbar.

Definitionsgemäß hatte sich der Befund bei 3 Patienten (12,0%) verschlechtert, bei 22 Patienten (88,0%) verbessert.

In der Vergleichsgruppe fanden sich initial bei 4 der 19 Patienten (21,0%) Couplets im Langzeit-EKG. Bei Kontrolluntersuchung hatte der Befund bei 4 Patienten (21,0%) zugenommen und bei 3 Patienten (15,8%) abgenommen. 12 Patienten wiesen in keiner der beiden Langzeit-EKG-Registrierungen Couplets auf.

Definitionsgemäß war damit bei 4 Patienten (21,0%) eine Verschlechterung eingetreten, bei 15 Patienten (79,0%) war es zu einer Verbesserung gekommen.

Die Verbesserungsrate von Couplets war bei den thrombolytisch behandelten Patienten der Behandlungsgruppe signifikant höher als die der Heparin-behandelten Patienten der Behandlungsgruppe. Sonst fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

(Tabelle 16 und Tabelle 30 im Anhang)

	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p1
	Gesamt (n=19)		Gesamt (n=25)		
	n	%	n	%	
Zunahme	4	21,0	3	12,0	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	3	15,8	5	20,0	
Keine	12	63,2	17	68,0	
	Thrombolyse-Pat. (n=9)		Thrombolyse-Pat. (n=7)		n.s.
	n	%	n	%	
Zunahme	1	11,1	0	0	
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	3	33,3	1	14,3	n.s.
Keine	5	55,6	6	85,7	
	Heparin-Pat. (n=10)		Heparin-Pat. (n=18)		
	n	%	n	%	
Zunahme	3	30,0	3	16,7	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	0	0	4	22,2	
Keine	7	70,0	11	61,1	
p2	n.s.		sign.		

Tabelle 16: Veränderungsrate der ventrikulären Couplets in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten). Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant; sign.: signifikant)

### 5.2.3. Ventrikuläre Salven

Ventrikuläre Salven waren bei 5 der 25 Patienten (20,0%) der Behandlungsgruppe im ersten Langzeit-EKG nachweisbar. Im Verlauf nahm diese Form der Rhythmusstörung bei 1 Patient (4,0%) zu und bei 5 Patienten (20,0%) ab. 19 Patienten (76,0%) zeigten in keinem der Langzeit-EKG-Befunde ventrikuläre Salven.

Definitionsgemäß war bei 1 Patient (4,0%) eine Verschlechterung eingetreten, bei 24 Patienten (96,0%) wurde eine Verbesserung beobachtet.

In der Vergleichsgruppe fanden sich initial bei 3 der 19 Patienten (15,8%) ventrikuläre Salven. Im Kontroll-EKG hatte der Befund bei 2 Patienten (10,5%) zugenommen und war bei 3 Patienten (15,8%) rückläufig. 14 Patienten (73,7%) wiesen in keinem EKG ventrikuläre Salven auf.

Definitionsgemäß hatte sich der Befund somit bei 2 Patienten (10,5%) verschlechtert und bei 17 Patienten (89,5%) verbessert.

Bei der Verbesserungsrate ventrikulärer Salven bestand ein signifikanter Vorteil für die thrombolytisch behandelten Patienten der Behandlungsgruppe im Vergleich mit den Heparin-behandelten Patienten dieser Gruppe. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden,

(Tabelle 17 und Tabelle 30 im Anhang)

	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p1
	Gesamt (n=19)		Gesamt (n=25)		
	n	%	n	%	
Zunahme	2	10,5	1	4,0	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	3	15,8	5	20,0	
Keine	14	73,7	19	76,0	
	Thrombolyse-Pat. (n=9)		Thrombolyse-Pat. (n=7)		n.s.
	n	%	n	%	
Zunahme	1	11,1	0	0	
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	2	22,2	1	14,3	n.s.
Keine	6	66,7	6	85,7	
	Heparin-Pat. (n=10)		Heparin-Pat. (n=18)		
	n	%	n	%	
Zunahme	1	10,0	1	5,6	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	1	10,0	4	22,2	
Keine	8	80,0	13	72,2	
p2	n.s.		sign.		

Tabelle 17: Veränderungsrate der ventrikulären Salven in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten). Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant; sign.: signifikant)

#### **5.2.4. Ventrikuläre Tachykardien**

1 Patient der Behandlungsgruppe (4,0%) wies im ersten Langzeit-EKG eine ventrikuläre Tachykardie auf. Im Kontroll-EKG war dieser Befund nicht mehr nachweisbar. 24 der 25 Patienten (96,0%) zeigten in keiner der beiden Langzeit-EKG-Aufzeichnungen ventrikuläre Tachykardien.

Definitionsgemäß hatte sich der Befund somit bei 25 Patienten (100,0%) gebessert.

In der Vergleichsgruppe war primär bei 1 Patient (5,25%) eine ventrikuläre Tachykardie nachweisbar. Im Verlauf hatte sich der Befund bei diesem Patienten normalisiert, bei 1 Patient (5,25%) war im Kontroll-EKG eine ventrikuläre Tachykardie neu aufgetreten. 17 Patienten (89,5%) wiesen in keinem Langzeit-EKG ventrikuläre Tachykardien auf.

Definitionsgemäß hatte sich die Rhythmusstörung bei 1 Patient (5,25%) verschlechtert und bei 18 Patienten (94,75%) verbessert.

Signifikante Gruppenunterschiede bestanden lediglich innerhalb der Vergleichsgruppe zugunsten der thrombolytisch therapierten Patienten.

(Tabelle 18 und Tabelle 30 im Anhang)



	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p1
	Gesamt (n=19)		Gesamt (n=25)		
	n	%	n	%	
Zunahme	1	5,25	0	0	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	1	5,25	1	4,0	
Keine	17	89,5	24	96,0	
	Thrombolyse-Pat. (n=9)		Thrombolyse-Pat. (n=7)		n.s.
	n	%	n	%	
Zunahme	0	0	0	0	
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	1	11,1	0	0	n.s.
Keine	8	88,9	7	100,0	
	Heparin-Pat. (n=10)		Heparin-Pat. (n=18)		
	n	%	n	%	
Zunahme	1	10,0	0	0	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	0	0	1	5,6	
Keine	9	90,0	17	94,4	
p2	sign.		n.s.		

Tabelle 18: Veränderungsraten der ventrikulären Tachykardien in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten). Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant; sign.: signifikant)

### 5.2.5. R-auf-T-Phänomen

Weder bei den Patienten der Behandlungsgruppe noch bei denen der Vergleichsgruppe wurde an den Tagen 2/3 bzw. 19/20 ein R-auf-T-Phänomen im Langzeit-EKG beobachtet.

### 5.3. Ejektionsfraktion

Beim Vergleich der echokardiografisch ermittelten Ejektionsfraktionen Beginn (Tag 1) und Ende (Tag 20) unserer Untersuchungen konnte bei 10 der 31 Patienten der Behandlungsgruppe (32,2%) eine Zunahme beobachtet werden. Bei 6 Patienten (19,4%) blieb die Ejektionsfraktion im Verlauf unverändert. Bei 15 Patienten (48,4%) mußte eine Abnahme der Ejektionsfraktion beobachtet werden. Unter diesen 15 Patienten befanden sich die 6 verstorbenen Patienten der Behandlungsgruppe.

Definitionsgemäß hatte sich der Befund der Ejektionsfraktion damit bei 16 Patienten (51,6%) verbessert, bei 15 Patienten (48,4%) war im Verlauf eine Verschlechterung eingetreten.

In der Vergleichsgruppe wurde bei 6 von 24 Patienten (25,0%) eine Zunahme der Ejektionsfraktion gemessen. 8 Patienten (33,3%) wiesen bei Kontroll-Echokardiografie eine identische Ejektionsfraktion wie bei Erstuntersuchung auf. 10 Patienten (41,7%) zeigten eine Abnahme der echokardiografisch gemessenen Ejektionsfraktion im Verlauf. Unter diesen 10 Patienten befanden sich die 5 verstorbenen Patienten der Vergleichsgruppe.

Definitionsgemäß hatte sich somit die Ejektionsfraktion bei 14 Patienten (58,3%) verbessert und bei 10 Patienten (41,7%) verschlechtert.

Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede registriert werden.

(Tabelle 19 und Tabelle 31 im Anhang)



	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p <sub>1</sub>		
	Gesamt (n=24)		Gesamt (n=31)				
	n	%	n	%			
	Zunahme	6	25,0	10		32,2	
	Konstanz	8	33,3	6		19,4	
	Abnahme	10	41,7	15		48,4	
	Thrombolyse-Pat. (n=12)		Thrombolyse-Pat. (n=10)			n.s.	
	n	%	n	%			
	Zunahme	3	25,0	5			50,0
	Konstanz	2	16,7	0			0
Abnahme	7	58,3	5	50,0			
Heparin-Pat. (n=12)		Heparin-Pat. (n=21)		n.s.			
n	%	n	%				
Zunahme	3	25,0	5		23,8		
Konstanz	6	50,0	6		28,6		
Abnahme	3	25,0	10	47,6			
p <sub>2</sub>	n.s.		n.s.				

Tabelle 19: Veränderungsdaten der echokardiografisch ermittelten Ejektionsfraktion in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten). Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant)

#### **5.4. Myokardiale Insuffizienzsymptomatik**

Der nach klinischen und röntgenologischen Kriterien beurteilte Grad der myokardialen Insuffizienz hatte im Beobachtungszeitraum bei 7 der 31 Patienten der Behandlungsgruppe (22,6%) zugenommen. Unter diesen 7 Patienten befanden sich auch die 6 verstorbenen Patienten der Behandlungsgruppe. Bei 8 Patienten (25,8%) nahm der Insuffizienzgrad während der Beobachtung ab. 16 Patienten (51,6%) wiesen weder am Beginn noch bei Abschluß unserer Studie eine myokardiale Insuffizienz auf.

Definitionsgemäß mußte bei 7 Patienten (22,6%) eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz diagnostiziert werden, 24 Patienten (77,4%) zeigten eine Verbesserung der Herzinsuffizienz.

Unter den Patienten der Vergleichsgruppe befanden sich 5 Patienten (20,8%), die im Beobachtungsverlauf eine Zunahme der Herzinsuffizienz entwickelten. Dabei handelte es sich um die 5 verstorbenen Patienten der Vergleichsgruppe. 1 Patient (4,2%) blieb im Untersuchungszeitraum unverändert insuffizient. 6 Patienten (25,0%) zeigten bei Kontrolle eine Abnahme des Insuffizienzgrades. 12 Patienten (50,0%) waren weder bei Beobachtungsbeginn noch bei Beobachtungsende herzinsuffizient.

Definitionsgemäß handelte es sich bei 6 Patienten (25,0%) um eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und bei 18 Patienten (75,0%) um eine Verbesserung der Insuffizienzsymptomatik.

Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

(Tabelle 20 und Tabelle 31 im Anhang)

	Vergleichsgruppe		Behandlungsgruppe		p <sub>1</sub>
	Gesamt (n=24)		Gesamt (n=31)		
	n	%	n	%	
Zunahme	5	20,8	7	22,6	n.s.
Konstanz	1	4,2	0	0	
Abnahme	6	25,0	8	25,8	
Keine	12	50,0	16	51,6	
	Thrombolyse-Pat. (n=12)		Thrombolyse-Pat. (n=10)		n.s.
	n	%	n	%	
Zunahme	3	25,0	3	30	
Konstanz	1	8,3	0	0	
Abnahme	2	16,7	1	10,0	n.s.
Keine	6	50,0	6	60,0	
	Heparin-Pat. (n=12)		Heparin-Pat. (n=21)		
	n	%	n	%	
Zunahme	2	16,7	4	19,1	n.s.
Konstanz	0	0	0	0	
Abnahme	4	33,3	7	33,3	
Keine	6	50,0	10	47,6	
p <sub>2</sub>	n.s.		n.s.		

Tabelle 20: Veränderungsraten des myokardialen Insuffizienzgrades in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe (Gesamtgruppen und Untergruppen Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten). Signifikanz horizontaler Vergleich (p<sub>1</sub>), Signifikanz vertikaler Vergleich (p<sub>2</sub>) (n.s.: nicht signifikant)

## 6. Diskussion

Bei Entstehung und Manifestation der chronisch-ischämischen Herzkrankheit wird auch die Rolle von Radikalen und reaktiven Sauerstoffspezies sowie die Bedeutung von Antioxidantien diskutiert.

Trotz der Erfolge in der Akutbehandlung des Herzinfarktes (Thrombolyse-therapie, Angioplastik) liegt die Klinikmortalität laut deutschem Herzinfarktregister (114) bei 15,4%, die 30 Tage-Letalität des Myokardinfarktes bei über 50%.

Bereits in der Phase der Myokardischämie kommt es zur verstärkten Freisetzung von Radikalen, ihre Bildung kann im Fall einer Reperfusion weiter zunehmen. Als Ursache der Radikalbildung werden aktivierte Entzündungszellen, eine verstärkte mitochondriale Radikalentstehung, die Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus sowie die Oxidation von Katecholaminen diskutiert, die während des Myokardinfarktes in erhöhter Konzentration nachweisbar sind (95).

Durch die myokardiale Ischämie kommt es zur Störung der biologischen Oxidation und zum Energiemangel. Folge sind gestörte Ionentransportmechanismen, Membraninstabilität, Calcium-Überladung der Zellen und schließlich Myokardnekrosen mit Verlust kontraktile Funktion. Alle Schädigungsmechanismen können durch Radikale verstärkt oder nach Wiederherstellung einer Durchblutung unterhalten werden, ohne daß bis heute geklärt werden konnte, wie groß der quantitative Anteil von Radikalwirkungen an der Schädigung des Myokards ist (83).

Grundlage unserer Untersuchung war die Hypothese, durch zusätzlichen Einsatz eines antioxidativen Vitamins (Vitamin E) und eines Spurenelements (Selen), das Kofaktor eines antioxidativen Enzyms ist, die mögliche Radikalwirkung zu kompensieren und den Herzinfarktverlauf positiv zu beeinflussen. Als Kriterien für Komplikationen des Herzinfarktes haben wir das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienzsymptomen gewählt; der Verlauf wurde außerdem anhand der echokardiografisch ermittelten Ejektionsfraktion bewertet.

Der antioxidative Status wurde beurteilt durch Bestimmung der Konzentrationen von Selen im Serum und Vollblut, der Aktivität der Glutathionperoxidase sowie der Vitamin E-Konzentration. Die Selen-Konzentration in Serum und Vollblut korreliert sehr eng mit der Selen-Aufnahme sowohl bei niedriger als auch bei hoher Versorgung. Die Bestimmung der Selen-Konzentration im Blut stellt damit den wichtigsten Parameter zur Beurteilung des Selen-Status dar (64). Dabei ist der Selen-Gehalt der Erythrozyten (als ein Teil des Vollblut-Selens) aufgrund der relativ langen Lebenszeit dieser Zellen als ein Langzeitparameter anzusehen, während die Selen-Konzentrationen im Serum kurzfristige Veränderungen besser widerspiegeln dürften (84). Neben der Bestimmung von Selen kann die Aktivitätsmessung des selenhaltigen Enzyms Glutathionperoxidase (GSH-PX) als funktioneller Meßparameter zur Erfassung des Selen-Status dienen. Die Aktivität dieses Enzyms wird als Parameter für biologisch aktives Selen angesehen. Die Bestimmung der Glutathionperoxidase-Aktivität ist daher als sinnvolle Ergänzung zur Selen-Bestimmung zu werten; eine Glutathionperoxidase-Aktivität im Normalbereich spricht für eine ausreichende Selen-Versorgung.

Vitamin E zählt zu den fettlöslichen Vitaminen und kommt in den verschiedenen Organen bzw. Geweben des Körpers in sehr unterschiedlicher Konzentration vor. Am gebräuchlichsten ist die Bestimmung der Vitamin E-Konzentration im Blut.

Um das Ausmaß der Lipidperoxidation durch freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies zu erfassen, wird die Bestimmung der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (TBARS) bzw. von Malondialdehyd (MDA) als ein Bestandteil der TBARS genutzt. In unserer Untersuchung wurde als Parameter der Lipidperoxidation die Konzentration von TBARS bestimmt.

### **6.1. Selen in Serum und Vollblut**

Die Serum-Selen-Konzentrationen der Myokardinfarktpatienten waren zu Beginn der Untersuchung sowohl in der Behandlungsgruppe als auch in der Vergleichsgruppe im Normalbereich. Insofern stimmen unsere Ergebnisse überein mit einer epidemiologischen Studie von Virtamo et al. (112), wonach keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes und dem Vorhandensein erniedrigter Serum-Selen-Konzentrationen existiert. Auch Schaffer-Kronberger et al. (92) schlußfolgerten aus Untersuchungsergebnissen

von Koronarangiografien, daß weder das Ausmaß der chronisch-ischämischen Herzkrankheit noch das Risiko für ein Myokardinfarktereignis mit der Höhe der Serum-Selen-Konzentration korrelieren.

Abweichend von den normalen Selen-Konzentrationen im Serum war die Selen-Konzentration im Vollblut bei den Patienten der Behandlungsgruppe anfänglich signifikant zum Normalbereich erniedrigt. Auch Thiele et al. (107) hatten bei Myokardinfarktpatienten signifikant zum Normalbereich erniedrigte Selen-Vollblut-Konzentrationen beschrieben.

Beaglehole et al. (5) konnten zeigen, daß die Vollblut-Selen-Konzentrationen über einen Zeitraum von ca. 20 Stunden nach Einsetzen von Herzinfarktsymptomen konstant blieben und erst danach sanken. Sie schlußfolgerten, daß Vollblut-Selen-Konzentrationen, die innerhalb des genannten Zeitraumes bestimmt werden, die Konzentrationen vor dem Infarktereignis repräsentieren und nicht Folge des Myokardinfarktes selbst sind.

Die Patienten unserer Vergleichsgruppe wiesen normale Selen-Vollblut-Konzentrationen auf. Es muß daraus geschlossen werden, daß die Vollblut-Selen-Konzentrationen vor Eintritt des Myokardinfarktes in der Behandlungsgruppe zum Normalbereich erniedrigt waren, während die Patienten der Vergleichsgruppe Normalwerte aufwiesen.

Erwartungsgemäß stiegen in der Behandlungsgruppe unter zunächst intravenöser, dann oraler Selen-Gabe die Serum-Selen-Konzentrationen an. Der Anstieg war zu allen Untersuchungszeitpunkten zum Ausgangswert signifikant, allerdings wurde der Normalbereich nicht überschritten. Diese Tatsache spricht für eine rasche Elimination nichtbenötigten Selen, obwohl in unserer Untersuchung keine Ermittlung der Selen-Ausscheidung, z.B. im Urin, erfolgte.

In der Vergleichsgruppe blieben die Serum-Selen-Konzentrationen zunächst konstant, wiesen am Tag 3 einen signifikanten Konzentrationsabfall gegenüber der Ausgangskonzentration auf und zeigten am Ende der Untersuchung einen nicht signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert.



Bei den Patienten der Behandlungsgruppe stieg die Vollblut-Selen-Konzentration am 2. Tag signifikant an und erreichte den Normbereich. Auch an den Folgetagen hielt ein jeweils signifikanter Konzentrationsanstieg an, ohne daß der Normbereich überschritten wurde.

Dagegen wiesen die Herzinfarktpatienten der Vergleichsgruppe an den Tagen 2 und 3 einen signifikanten Abfall der Vollblut-Selen-Konzentration auf. Auch am Tag 20 war der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht, allerdings wurde zu keinem Zeitpunkt der Normbereich unterschritten.

Unsere Ergebnisse belegen, daß mit der gewählten Dosierung und der Form der Verabreichung von Selen ein rascher Konzentrationsanstieg in Serum und Vollblut nachzuweisen ist und vorbestehende Konzentrationsniedrigungen schnell ausgeglichen werden können.

Korpela et al. (52) hatten in einer Studie an Herzinfarktpatienten gezeigt, daß auch unter täglicher Applikation von 100 µg Selen p.o. ein signifikanter Anstieg der Serum-Selen-Konzentration einsetzt. Die Serum-Selen-Konzentration blieb in der Placebogruppe dagegen unverändert.

Der signifikante Konzentrationsabfall von Serum-Selen und Vollblut-Selen bei den Patienten der Vergleichsgruppe kann Hinweis darauf sein, daß es im Verlauf des akuten Myokardinfarktes zu einem verstärkten Selen-Verbrauch kommt. Köhler et al. (49) hatten im Tierexperiment beobachtet, daß es nach Koronarligatur zu einem Konzentrationsabfall von Serum-Selen kam und nach histologischer Untersuchung von Myokardbiopsien die Vermutung aufgestellt, daß Selen in die Randzone des Herzinfarktes gelangt und dort über einen direkten pharmakologischen Effekt oder aber als Bestandteil der Glutathionperoxidase das Myokard vor oxidativer Belastung schützt. Auch Lafont et al. (58) hatten bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen signifikanten Abfall der Vollblut-Selen-Konzentration beschrieben, allerdings bereits 3 Stunden nach Behandlungsbeginn.

Der Wiederanstieg von Serum-Selen und Vollblut-Selen in der Vergleichsgruppe am Ende der Untersuchung ist möglicherweise durch eine Selen-Mobilisation aus anderen Kompartimenten nach zwischenzeitlichem Verbrauch zu deuten.

## 6.2. Glutathionperoxidase

Die Glutathionperoxidase-Aktivität der Patienten der Behandlungsgruppe befand sich bei Untersuchungsbeginn im Normalbereich. Unter der Zusatztherapie beobachteten wir einen signifikanten Aktivitätsanstieg an den Folgetagen bis zum Untersuchungsabschluß. Der Normalbereich wurde dabei nicht überschritten. Auch in der Vergleichsgruppe wurde zu Beginn der Untersuchung eine im Normalbereich gelegene Glutathionperoxidase-Aktivität gemessen. An den beiden Folgetagen stieg die Enzymaktivität ebenfalls signifikant an und erlangte Werte über dem Normalbereich. Bei Abschluß unserer Untersuchung war der Normalbereich wieder erreicht.

In der Behandlungsgruppe relativiert sich somit der beschriebene Vollblut-Selen-Mangel am Tag 1, der offensichtlich ohne Auswirkung auf die Glutathionperoxidase-Aktivität war.

Während der Aktivitätsanstieg der Glutathionperoxidase unter Selen-Applikation erwartungsgemäß war, kann der signifikante Anstieg der Glutathionperoxidase-Aktivität in der Vergleichsgruppe als Antwort auf eine verstärkte oxidative Belastung im Rahmen des akuten Myokardinfarktes gewertet werden und Ausdruck für Enzymreserven des Organismus sein. Kok et al. (51) hatten Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit einer Gruppe Gesunder verglichen und ebenfalls beobachtet, daß die Glutathionperoxidase-Aktivität in der Infarktgruppe signifikant höher war als die der Vergleichsgruppe. Der Aktivitätsanstieg der Glutathionperoxidase scheint dabei unabhängig zu sein von einer zusätzlichen Selen-Applikation. Der beobachtete signifikante Konzentrationsabfall von Vollblut-Selen und Serum-Selen in der Vergleichsgruppe kann Ausdruck einer Selen-Mobilisation zur erforderlichen Enzymsynthese sein.

Das Überschreiten des Normalbereiches der Glutathionperoxidase-Aktivität bei den Patienten der Vergleichsgruppe im Unterschied zu den Myokardinfarktpatienten der Behandlungsgruppe könnte ein Hinweis darauf sein, daß die zusätzliche Verabreichung von Vitamin E einen „Spareffekt“ für Glutathionperoxidase bei der antioxidativen Reaktion bewirken könnte. Andererseits ist es denkbar, daß die Radikalbelastung in den beiden Patientengruppen durch unterschiedlich große Infarzierungen verschieden ausgeprägt war.

Unsere Beobachtung eines signifikant höheren Aktivitätsanstieges der Glutathionperoxidase bei den Thrombolyse-Patienten sowohl der Behandlungsgruppe als auch der Vergleichsgruppe verglichen mit den Heparin-Patienten könnte indirekter Hinweis darauf sein, daß die Radikalbelastung im Verlauf des Myokardinfarktes im Falle einer Reperfusion zunimmt.

### **6.3. Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen**

Die Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen soll Index der Lipidperoxidation sein und indirekt die oxidative Belastung charakterisieren.

Bei den Herzinfarktpatienten der Behandlungsgruppe wurden zu keinem Zeitpunkt über dem Normalbereich gelegene Konzentrationen Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen gemessen. Bei den Patienten der Vergleichsgruppe war die Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen zu allen Untersuchungszeitpunkten im Normalbereich. Die jeweils höchste Konzentration wurde in beiden Gruppen bei Aufnahme der Patienten ermittelt.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben zum Verhalten der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen beim Myokardinfarkt. Rosaire et al. (32) hatten bei Herzinfarktpatienten einen Konzentrationsabfall der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen 24 Stunden nach Behandlungsbeginn beschrieben. Allerdings war nach weiteren 48 Stunden ein signifikanter Konzentrationsanstieg aufgefallen. Im Unterschied hierzu beschrieben Davies et al. (18) einen frühzeitigen signifikanten Anstieg der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen bei Myokardinfarktpatienten, die erfolgreich thrombolytisch behandelt werden konnten. Bestätigung finden diese Ergebnisse bei Young et al. (118). Die Autoren beobachteten den zeitlichen Verlauf der Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen bei Herzinfarktpatienten, die thrombolytisch mit rt-PA behandelt wurden. Die maximale Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen wurde hierbei 90 Minuten nach Behandlung beobachtet. 6 Stunden nach Therapie war die Ausgangskonzentration bereits wieder erreicht. Ciufetti et al. (14) hatten Patienten mit chronisch-ischämischer Herzkrankheit ergometriert und beobachtet, daß es mit Auftreten einer Angina pectoris-Symptomatik gleichzeitig zu einem signifikanten Anstieg der Malondialdehyd-Konzentration, einem Bestandteil der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen, im peripheren Venenblut kam. Die Autoren schluß-

folgerten, daß die verstärkte Lipidperoxidation bei myokardialer Ischämie unmittelbar und systemisch nachweisbar ist.

Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse stimmen mit den zitierten Resultaten (18, 118) insofern überein, daß am Aufnahmetag in beiden Patientengruppen die jeweils höchste Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen gemessen wurde. Allerdings befanden sich auch diese Maximalwerte im Normalbereich. Da unsere Patienten bis einschließlich 12 Stunden nach Symptomeintritt des Herzinfarktes in die Studie eingeschlossen wurden, ist es möglich, daß in den ersten Stunden nach Infarktbeginn höhere Konzentrationen Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen bestanden haben und bei Aufnahmeuntersuchung schon nicht mehr nachzuweisen waren. Es kann außerdem vermutet werden, daß durch die in unserer Untersuchung gewählten Zeitpunkte der Blutentnahme ein evtl. Konzentrationsanstieg Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen nicht mehr zu erfassen war.

Wie Kuklinski (56) fanden auch wir keine Unterschiede im Verhalten der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen zwischen der Vitamin E- und Selen-behandelten und der nichtbehandelten Patientengruppe.

#### **6.4. Vitamin E**

In unserer Untersuchung war die anfängliche Vitamin E-Konzentration in beiden Patientengruppen im Normalbereich. Die Patienten der Behandlungsgruppe wiesen unter der oralen Vitamin E-Applikation am 3. Tag einen signifikanten Konzentrationsanstieg auf. Ein weiterer signifikanter Anstieg erfolgte bis zum Untersuchungsabschluß. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die Ausgangskonzentration in etwa verdoppelt. Ab Tag 3 befand sich die Vitamin E-Konzentration signifikant über dem Normalbereich.

Dagegen zeigten die Patienten der Vergleichsgruppe am Tag 3 einen signifikanten Konzentrationsabfall von Vitamin E. Bis zum Beobachtungsende war die Ausgangskonzentration noch nicht wieder erreicht, allerdings befand sich die Konzentration zu allen Meßzeitpunkten im Normalbereich.

Der Konzentrationsanstieg in der Behandlungsgruppe wurde erwartet. Aufgrund der oralen Verabreichung des Vitamin-Präparates waren signifikante Konzentrationsänderungen erst am Tag 3 nachweisbar. Der signifikante Konzentrationsabfall von Vitamin E in der Vergleichsgruppe kann als Ausdruck eines Vitamin E-Verbrauchs während des akuten Myokardinfarktes gewertet werden.

Auch Carrasquedo et al. (16) konnten unter Verabreichung von 400 mg Vitamin E pro Tag bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen signifikanten Konzentrationsanstieg beobachten. Ein Konzentrationsabfall in der Vergleichsgruppe wurde von den Autoren jedoch nicht ermittelt. Über einen signifikanten Konzentrationsabfall von Vitamin E wenige Stunden nach Beginn der Herzinfarktbehandlung (Thrombolyse) berichteten auch Ozmen et al. (74). Levy et al. (62) beschrieben bei thrombolytisch behandelten Myokardinfarktpatienten sowohl einen signifikanten Abfall der Vitamin E-Konzentration nach der Behandlung als auch einen Anstieg der Lipidperoxidationsprodukte. Sie zogen den Schluß, daß es durch den Myokardinfarkt zur oxidativen Belastung und zum Verbrauch von Vitamin E gekommen war.

Für alle untersuchten Laborparameter waren die Ergebnisse in den Untergruppen (Patienten mit Thrombolyse-Therapie und Patienten mit Heparin-Therapie der jeweiligen Gruppe) mit denen der Gesamtgruppe vergleichbar, so daß Effekte einer unterschiedlichen Therapieform (Thrombolyse bzw. Antikoagulation) auf die Laborveränderungen nicht zu beweisen waren.

## **6.5. Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen**

Bei Herzinfarktpatienten werden nach Pantridge (76) bereits in den ersten Stunden nach dem Ereignis ventrikuläre Extrasystolen aller Formen (ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Salven, ventrikuläre Tachykardien) beobachtet. Lawrie et al. (60) beschrieben ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Couplets bei ca. 80% aller Herzinfarktpatienten während der ersten Tage nach Klinikaufnahme. Ventrikuläre Tachykardien fanden die Autoren bei 10-40% der Herzinfarktpatienten in der frühen Behandlungsphase. Nach Kalusche et al. (42) liegt der

Häufigkeitsgipfel der ventrikulären Ektopie zwischen der 10. und 12. Stunde nach Infarkteintritt.

Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse (ventrikuläre Extrasystolen bei 80% der Patienten der Behandlungsgruppe bzw. bei 73,7% der Vergleichsgruppe) zeigen vergleichbare Häufigkeiten. Lediglich die ventrikulären Tachykardien (4% der Patienten der Behandlungsgruppe, 5,25% der Patienten der Vergleichsgruppe) wurden bei unseren Herzinfarktpatienten weniger häufig registriert. Allerdings ist zu bemerken, daß die erste 48 Stunden-EKG-Aufzeichnung etwa 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten und damit nach dem o.g. Häufigkeitsgipfel der Ektopien erfolgte.

Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt entstehen durch eine gesteigerte Autonomie, eine getriggerte Aktivität und/oder durch Wiedereintrittsmechanismen (3). Die akute Ischämie führt zu einer Reihe von metabolischen und elektrischen Veränderungen im Bereich des infarzierten Myokards, welche bei der Arrhythmie-Entstehung zusammenspielen. Besonders sind hierbei eine lokale Azidose und Katecholaminfreisetzung, der Funktionsverlust von Elektronentransport-Mechanismen durch Energiemangel und Radikalwirkung und evtl. eine direkte Membranschädigung durch Radikale zu erwähnen.

Es ist denkbar, daß Selen und Vitamin E als antioxidative Substanzen die Radikalwirkungen mindern können.

Tendenziell war in unserer Untersuchung ein positiver Effekt der Selen- und Vitamin E-Applikation zu beobachten: Die Patienten der Behandlungsgruppe wiesen bei den ventrikulären Rhythmusstörungen eine jeweils höhere Verbesserungsrate im Vergleich mit der Referenzgruppe auf (VES: 60% vs. 36,8%; Couplets: 88% vs. 79%; ventrikuläre Salven: 96% vs. 89,5%; ventrikuläre Tachykardien: 100% vs. 94,75%), allerdings waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Literaturangaben zur Beeinflussung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen durch Antioxidantiengabe sind uneinheitlich. Im Tierversuch erwiesen sich ventrikuläre Spätpotentiale, die Ursache ventrikulärer Herzrhythmusstörungen sein können, als regredient, wenn die Tiere vor Infarzierung des Herzens mit Selen und Vitamin E behandelt wurden (48, 49). Im

Unterschied zu unseren Untersuchungen handelte es sich bei der Antioxidantiengabe jedoch um eine Applikation vor dem Myokardinfarkt und um wesentlich höhere Dosierungen.

Kuklinski et al. (55) verglichen Herzinfarktpatienten, von denen eine Gruppe zusätzlich mit Selen und Vitamin E behandelt wurde. In der Akutphase des Myokardinfarktes (Tage 1 bis 3 der stationären Behandlung) erbrachte die Zusatzbehandlung keine signifikant besseren Ergebnisse im Langzeit-EKG. Die Autoren fanden am 18. Behandlungstag eine signifikante Zunahme ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei den placebobehandelten Patienten, welche auf das Auftreten verlängerter QT-Zeiten zurückgeführt wurden. Der beobachtete Effekt überrascht insofern, als deutlich niedrigere Dosierungen (100 µg Selen und 15 mg Vitamin E p.o. täglich) als in unserer Untersuchung Verwendung fanden und laborchemisch kein Nachweis einer Verminderung von Lipidperoxidationsprodukten in der Behandlungsgruppe geführt werden konnte.

Der positive Einfluß antioxidativer Substanzen auf das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt dürfte neben der Wahl der Dosierung in erster Linie auch vom Anwendungszeitpunkt abhängig sein. Da die Radikalbildung bereits mit Beginn der akuten Myokardischämie einsetzen und proarrhythmische Effekte auslösen kann, dürfte in der Frühphase am ehesten Selen durch die gewählte intravenöse Verabreichung antioxidativ wirksam sein; eine Vitamin E-Wirkung ist zu diesem Zeitpunkt aufgrund der oralen Applikation in unserer Untersuchung (nachweisbarer Konzentrationsanstieg von Vitamin E erst am Tag 3) nicht anzunehmen. Diese Annahme wird gestützt durch die positiven Ergebnisse im Tierversuch (48, 49), bei dem durch Vorbehandlung der Versuchstiere bei Infarkteintritt bereits eine höhere antioxidative Kapazität vorgelegen haben kann sowie die positiven Resultate bei Patienten unter Vitamin E-Verabreichung in der Spätphase des Infarktgeschehens (55).

Beim Vergleich der Verbesserungsraten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen zeigten jeweils die thrombolytisch behandelten Patienten in der Behandlungsgruppe (Couplets und ventrikuläre Salven) bzw. in der Vergleichsgruppe (VES und ventrikuläre Tachykardien) signifikante Vorteile gegenüber den Heparin-behandelten Herzinfarktpatienten der Gruppe. Diese Beobachtung dürfte für den hohen Wert einer rekanalisierenden Therapie sprechen.

Bei der Interpretation der Langzeit-EKG-Ergebnisse darf allerdings nicht vernachlässigt werden, daß ventrikuläre Herzrhythmusstörungen einer hohen Spontanvariabilität unterliegen und die Resultate nicht ausschließlich von der unterschiedlichen Behandlung in den Gruppen abhängen dürften (31).



## 6.6. Myokardiale Insuffizienzsymptomatik

Im Rahmen des akuten Myokardinfarktes kommt es zur Störung der biologischen Oxidation durch Sauerstoff- und Substratmangel sowie Funktionsstörung der oxidativen Enzyme. Als Folge sinkt die Konzentration energiereicher Phosphate in der Myokardzelle, die energieabhängigen Ionenpumpen versagen. Es resultieren eine Instabilität des Membranpotentials sowie ein unkontrollierter Calcium-Einstrom in die Zellen mit intrazellulärer Calcium-Überladung, Verlust der Calcium-Speicherfähigkeit des sarkoplasmatischen Retikulums und Abnahme der Calcium-Sensitivität der kontraktilen Elemente. Alle Mechanismen führen letztlich zur Myokardnekrose, deren Ausmaß über den Verlust von Herzmuskelgewebe und kontraktiler Funktion und das Auftreten von Herzinsuffizienzsymptomen entscheidet. Aus der Annahme, daß Radikale alle ischämiebedingten Schädigungsmechanismen am Herz verstärken oder unterhalten können, resultiert der Versuch, durch Applikation der Antioxidantien Selen und Vitamin E die myokardiale Schädigung quantitativ zu mindern.

Beurteilt man Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach den klinischen und röntgenologischen Kriterien nach Killip und Kimball (47), so zeigen 24% bis 60% bei Aufnahme Zeichen der Herzinsuffizienz, weitere 3% bis 15% der Herzinfarktpatienten weisen einen kardiogenen Schockzustand auf oder entwickeln diesen während der Akutphase (8).

Bei 10 Patienten (32%) unserer Behandlungsgruppe bzw. bei 12 Herzinfarktpatienten (42%) der Vergleichsgruppe bestand bei Aufnahme eine Form der myokardialen Insuffizienz. Im Verlauf zeigten sich nur marginale Unterschiede in der Veränderungsrate des Insuffizienzgrades: Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei 7 Patienten (22,6%) der Behandlungsgruppe gegenüber 6 Patienten (25%) der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Carrasquedo et al. (16) hatten bei Herzinfarktpatienten mit höheren Serumkonzentrationen von Vitamin E eine niedrigere Konzentration der Kreatinphosphokinase im Infarktverlauf sowie eine geringere Infarktausdehnung im Elektrokardiogramm beschrieben und daraus geschlossen, daß auch die myokardiale Schädigung und potentiell die myokardiale Insuffizienz bei hoher Vitamin E-Konzentration geringer sein müßten. Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurden allerdings Vitamin E-Konzentrationen beurteilt, die bereits zum Zeitpunkt

des Infarkteintritts bestanden haben. Die Patienten unserer Behandlungsgruppe wiesen unter Vitamin E-Applikation erst am Tag 3 der Beobachtung signifikant höhere Vitamin E-Konzentrationen im Serum als die Patienten der Vergleichsgruppe auf. Es darf vermutet werden, daß die möglichen positiven Effekte von Vitamin E erst einsetzen konnten, nachdem schon irreversible Myokardschäden eingetreten waren. Diese Annahme wird gestützt durch Resultate aus Tierversuchen von Janero (39). Erfolgte eine Vitamin E-Infusion vor der experimentell erzeugten Ischämie des Herzens, konnte die Infarktgröße limitiert werden. Wurde den Tieren Vitamin E in gleicher Dosierung erst während der Infarzierung verabreicht, war nur ein grenzwertiger Effekt zu erzielen. Ebenso konnten Kuklinski et al. (56) keine Unterschiede in der Höhe der Kreatinphosphokinase-Konzentration im Infarktverlauf registrieren, wenn Patienten mit Vitamin E-Supplementation nach Infarkteintritt mit nicht supplementierten Myokardinfarktpatienten verglichen wurden.

Ähnlich stellt sich die Situation bei Selen dar. Koehler et al. (49) konnten im Tierexperiment positive Wirkungen auf kardiale Funktionsparameter des Herzens beim experimentellen Infarkt nur dann aufzeigen, wenn die Selen-Gabe vor der Infarzierung erfolgte. Außerdem waren hierzu wesentlich höhere Selen-Dosierungen erforderlich, als sie in unserer Untersuchung Anwendung fanden. Obwohl wir den Patienten unserer Behandlungsgruppe Selen intravenös verabreicht haben, ist es denkbar, daß die Myokardnekrose bereits eingetreten war, bevor Selen zur Wirkung kommen konnte.

## **6.7. Echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion**

Die echokardiografische Untersuchung von Myokardinfarktpatienten gilt nach Gibson et al. (29) und Visser et al (113) als zuverlässige Methode zur topografischen Beurteilung und Gefäßzuordnung des ischämischen Areals. Nach Bubenheimer (12) ist die Echokardiografie zur Quantifizierung der Infarktausdehnung im Verlauf geeignet.

Für die kurz- und längerfristige Prognose von Patienten nach akutem Myokardinfarkt spielt die linksventrikuläre Funktion des Herzens eine wesentliche Rolle. In echokardiografischen Studien hat sich gezeigt, daß Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Funktionsstörung häufiger Komplikationen einschließlich tachykarde Herzrhythmusstörungen erleiden und eine höhere Sterblichkeit aufweisen (29, 70).

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, die linksventrikuläre Funktion echokardiografisch zu erfassen (37). Für unsere Untersuchungen haben wir die Bestimmung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nach der Flächen-Längen-Methode gewählt (94).

Bei Erstuntersuchung wiesen 16 Patienten (52%) in der Behandlungsgruppe echokardiografisch eine Ejektionsfraktion unter 50% auf. Nach Behandlung war bei 16 Patienten (52%) eine unveränderte oder höhere Ejektionsfraktion als bei Voruntersuchung nachweisbar. Bei den übrigen 15 Patienten (48%) hatte sich der Befund definitionsgemäß verschlechtert (Tod oder Abnahme der Ejektionsfraktion).

11 Patienten (44%) der Vergleichsgruppe hatten initial eine Ejektionsfraktion unter 50%. Bei Kontrolluntersuchung erwies sich die Ejektionsfraktion bei 14 Patienten (56%) gleichbleibend oder höher als bei der ersten Echokardiografie, 11 Patienten (44%) wiesen eine Verschlechterung des Befundes auf.

Im Gruppenvergleich gab es keine signifikanten Unterschiede, auch nicht beim Vergleich von Thrombolyse-Patienten und Heparin-Patienten innerhalb der Gruppen.

Die Applikation von Selen und Vitamin E in der Behandlungsgruppe hatte verglichen mit der Referenzgruppe in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf den Verlauf der Ejektionsfraktion im Echokardiogramm. In Analogie zur Beeinflussung der Herzinsuffizienzsymptomatik durch Antioxidantien muß vermutet werden, daß die potentiell positiven Effekte von Selen und Vitamin E aufgrund ihres Einsatzes nach Infarkteintritt bzw. aufgrund der Applikationsform (Vitamin E) erst eintreten konnten, als die Ischämie bereits zu irreversiblen Verlust von Myokard geführt hat.

Möglicherweise ist der Anteil der Radikale am Ausmaß der Myokardschädigung im Verlauf des akuten Herzinfarktes aber auch so gering, daß Herzmuskelnekrose und Verlust linksventrikulärer Funktion ganz vordergründig durch die Ischämie bestimmt werden. So fanden Carrasquedo et al. (16) keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Vitamin E-Konzentration und dem echokardiografischen Befund bei Herzinfarktpatienten. Für die Vermutung, daß der Anteil der Radikalwirkungen an den ischämiebedingten Folgen am Herzmuskel vernachlässigbar sein könnte, sprechen die Ergebnisse der Untersuchung von Ozmen

et al. (74). Die Autoren fanden bei Myokardinfarktpatienten keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Lipidperoxidation als Ausdruck von Radikalentstehung und dem Echokardiografiebefund im Verlauf des akuten Myokardinfarktes.

## 7. Schlußfolgerung

Bei den von uns untersuchten Myokardinfarktpatienten konnte zu keinem Zeitpunkt ein Vitamin E-Mangel im Serum nachgewiesen werden. Während sich unter oraler Vitamin E-Applikation die Vitamin E-Konzentration bis zum Behandlungsende etwa verdoppelt und den Normalbereich überschritten hatte, blieb die Vitamin E-Konzentration bei den nicht behandelten Patienten zwar im Normalbereich, zeigte im Infarktverlauf jedoch einen signifikanten Abfall als mögliches Zeichen eines erhöhten Vitamin E-Verbrauchs. Ein signifikanter Konzentrationsanstieg von Vitamin E im Serum konnte in der Behandlungsgruppe erst am Tag 3 nachgewiesen werden. Damit dürften potentiell positive Vitamin-Effekte erst zu einem Zeitpunkt einsetzen, wenn durch den akuten Myokardinfarkt bereits irreversible Schäden am Myokard eingetreten sind.

Ein Serum-Selen-Mangel wurde bei unseren Patienten ebenfalls nicht festgestellt. Andererseits war die Vollblut-Selen-Konzentration bei den Patienten der Behandlungsgruppe anfänglich erniedrigt und kann Ausdruck einer zurückliegenden Unterversorgung mit Selen sein. Unter der Selen-Applikation normalisierte sich die Vollblut-Selen-Konzentration sofort und die Serum-Selen-Konzentration stieg an. Der Normalbereich für Vollblut-Selen und Serum-Selen wurde unter der Selen-Gabe nicht überschritten.

Die Patienten der Vergleichsgruppe wiesen während der gesamten Untersuchung eine im Normalbereich gelegene Vollblut- und Serum-Selen-Konzentration auf. Allerdings war im Untersuchungsverlauf ein signifikanter Konzentrationsabfall sowohl von Vollblut-Selen als auch von Serum-Selen zu beobachten und möglicherweise als Hinweis auf einen erhöhten Selen-Bedarf zu werten.

Applikationsform und Dosierung von Selen und Vitamin E erscheinen geeignet, einen vorliegenden Selenmangel zu beseitigen bzw. einen Konzentrationsabfall von Selen und Vitamin E im Verlauf des Myokardinfarktes zu vermeiden.

Die Aktivität der Glutathionperoxidase war bei unseren Herzinfarktpatienten nicht vermindert. Da sich während der Untersuchung ein signifikanter Aktivitätsanstieg der Glutathionperoxidase sowohl in der Vitamin E- und Selen-behandelten Gruppe als auch in der

Vergleichsgruppe zeigte, muß diese Veränderung als suffiziente Reaktion des Organismus auf eine verstärkte oxidative Belastung im Rahmen des Myokardinfarktes und nicht als Folge der Zusatztherapie mit Antioxidantien interpretiert werden. Die deutlich niedrigere Aktivität der Glutathionperoxidase in der Behandlungsgruppe verglichen mit der Enzymaktivität der Vergleichsgruppe kann für einen „Spareffekt“ aufgrund der gleichzeitigen Vitamin E-Anwendung sprechen. Der Aktivitätsanstieg der Glutathionperoxidase war in der Behandlungsgruppe und in der Vergleichsgruppe jeweils bei den thrombolytisch behandelten Patienten signifikant höher als bei den Patienten mit Heparin-Therapie und kann indirekter Hinweis auf eine stärkere Radikalbelastung bei Reperfusion sein.

Die Konzentration von Lipidperoxydationsprodukten (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen) war in beiden Patientengruppen zu keinem der gewählten Untersuchungszeitpunkte erhöht. Der im Verlauf unserer Beobachtung registrierte Konzentrationsabfall von Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen war nur in der Behandlungsgruppe am Tag 20 signifikant, sonst jedoch in beiden Gruppen vergleichbar, so daß ein sicherer Effekt von Selen und Vitamin E auf die Lipidperoxydation nicht bewiesen werden kann.

Behandlungsgruppe und Vergleichsgruppe unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Auftretens von Komplikationen eines akuten Myokardinfarktes (ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienzsymptome, echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion). Ein Vorteil einer Vitamin E- und Selen-Behandlung von Patienten mit akutem Herzinfarkt konnte durch unsere Untersuchungen somit nicht belegt werden. Dagegen wiesen die thrombolytisch therapierten Patienten der Behandlungsgruppe und der Vergleichsgruppe Vorteile beim Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen auf und unterstreichen die Bedeutung einer rekanalisierenden Behandlung für den Herzinfarktverlauf.

Die laborchemischen Veränderungen bei unseren Herzinfarktpatienten unterschieden sich zum Teil deutlich von denen bei Patienten mit akuten Erkrankungen, in deren Zusammenhang ebenfalls eine Radikalbeteiligung diskutiert wird. So beschrieben Angstwurm et al (2) und Steven et al (71) bei Patienten mit Sepsis eine über mehrere Tage bis zu 2 Wochen anhaltende Verminderung der Serum-Selen-Konzentration und der Glutathionperoxidase-Aktivität im Vergleich mit dem Normalbereich. Unter der Selen-Substitution konnte eine Normalisierung der Serum-Konzentration und der Enzymaktivität beobachtet und eine Besserung des klini-

schen Verlaufs verglichen mit nicht substituierten Patienten beschrieben werden. Ähnlich langwierig ist die Verminderung des Antioxidantienpotentials bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (4). Durch die anhaltende Verminderung der Selen-Konzentration bzw. der Glutathionperoxidase-Aktivität scheint bei diesen Krankheitsbildern im Gegensatz zu Myokardinfarktpatienten das therapeutische Eingreifen durch Substitution über einen wesentlich längeren Zeitraum möglich zu sein.

Problematisch bleibt die quantitative Bewertung von Radikalwirkungen im Infarktverlauf im Vergleich zur Gesamtschädigung am Herz, da sich ischämiebedingte und radikalbedingte Schädigungsmechanismen an den selben Strukturen vollziehen. Unumstritten ist, daß die Ischämie an sich den entscheidenden Pathomechanismus der kardialen Schädigung mit deren Folgeerscheinungen Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen darstellt. Es muß angenommen werden, daß Herzinfarktgröße und -lokalisation sowie Zeitpunkt und Effektivität einer Reperfusion die entscheidenden Determinanten für den Herzinfarktverlauf darstellen und evtl. Radikalwirkungen deutlich übertreffen und damit maskieren.

Die Ergebnisse bisher vorliegender epidemiologischer Untersuchungen zur Rolle von Antioxidantien bei Entstehung und Manifestation der chronisch-ischämischen Herzkrankheit sind nicht einheitlich. Befunde klinisch-experimenteller Untersuchungen am Versuchstier haben ebenfalls zum Teil widersprüchliche Resultate ergeben, Daten aus dem Langzeitverlauf kontrollierter Studien am Patienten und zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Antioxidantien sind widersprüchlich. Die diskrepanten Daten bedeuten allerdings nicht, daß am Konzept der Beteiligung von Radikalen an arteriosklerotischen Prozessen und während Ischämie und Reperfusion beim akuten Myokardinfarkt grundsätzlich zu zweifeln ist. Fragen des Interventionszeitpunktes und der Dosierung sowie der Applikationsform einer antioxidativen Therapie sind noch nicht vollständig beantwortet. Weitere Aspekte betreffen den Schweregrad der Ischämie (reversibel, irreversibel), den Zeitpunkt und Verlauf einer Reperfusion (graduell, abrupt), eine eventuelle Präkonditionierung, die ermittelten Parameter (Kontraktilität, Arrhythmien, Infarktareal, Koronarfluß usw.) und den Zeitpunkt der Beurteilung des Behandlungserfolges (akuter oder chronischer Effekt) (6).

Bezogen auf unsere Studie dürfte am ehesten vom akut intravenös applizierbaren Selen ein myokardprotektiver Effekt zu erwarten sein, obwohl es uns nicht gelungen ist, dies mit den

Untersuchungsergebnissen zu beweisen. Andererseits weisen epidemiologische Ergebnisse sowie ein Teil von Interventionsstudien bezüglich einer Primär- oder Sekundärprävention von Myokardinfarkten auf einen möglichen Vorteil von Vitamin E, besonders hinsichtlich seiner Bedeutung, die oxidative Modifizierung von Serumlipiden als Voraussetzung für die Atherogenese verzögern oder verhindern zu können.

Es erscheint nicht aussichtslos, eine den pathophysiologischen Abläufen angemessene Behandlungsstrategie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einschließlich einer evtl. ergänzenden Antioxidantienapplikation zu entwickeln. Hierzu sind randomisierte Untersuchungen an großen Patientengruppen erforderlich.



## 8. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach epidemiologischen Untersuchungen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. In der Bundesrepublik Deutschland sind ca. 1 bis 1,5 Millionen Menschen an einer chronisch-ischämischen Herzkrankheit (CIHK) erkrankt. Jährlich ereignen sich etwa 400.000 akute Myokardinfarkte (AMI); von den betroffenen Patienten versterben innerhalb von 28 Tagen 200.000. Der AMI ist unter den Herzkreislauferkrankungen damit Todesursache Nummer Eins (33).

Neben den bekannten Risikofaktoren für die Entstehung und Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in der Vergangenheit auch die Bedeutung von freien Radikalen und Antioxidantien untersucht.

Obwohl die Untersuchungsergebnisse nicht einheitlich sind, gibt es Hinweise darauf, daß eine Dysbalance im antioxidativen System einen pathophysiologischen Faktor darstellen könnte. Beim AMI soll es zur verstärkten Bildung freier Radikale kommen, welche die ischämiebedingten Schädigungsmechanismen am Herz verstärken bzw. nach Wiederherstellung einer Perfusion unterhalten könnten.

Die vorliegende Untersuchung an Patienten mit akutem Myokardinfarkt ging der Frage nach, ob bei diesem Krankheitsbild ein Mangel an Vitamin E (VitE), Selen (Se) bzw. der selenabhängigen Glutathionperoxidase (GSH-PX) besteht, eine verstärkte Lipidperoxidation beobachtet wird (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen, TBARS), die Applikation von Selen und Vitamin E den Antioxidantienstatus verbessert und den Infarktverlauf, beurteilt an Komplikationen (ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz), positiv beeinflussen kann.

In die Untersuchung wurden insgesamt 56 Patienten mit AMI eingeschlossen. Konsekutiv wurden eine Behandlungsgruppe (BG, n=31) und eine Vergleichsgruppe (VG, n=25) gebildet.

Zusätzlich zur Standardtherapie des AMI erhielten die Patienten der BG Selen als Natriumselenit (selenase®) 1000 µg i.v. Tag 1, 500 µg i.v. Tag 2 und Tag 3, 300 µg p.o. Tag 4 bis Tag

20 sowie Vitamin E (PEXAN E 600®) 600 mg p.o. Tag 1 bis Tag 20 verabreicht. Hierfür lag die Zustimmung der Patienten vor. Bei allen Patienten wurden die Konzentrationen von Selen-Selen (SeS), Vollblut-Selen (SeVB), Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (TBARS) und Vitamin E (VitE) sowie die Aktivität der Glutathionperoxidase (GSH-PX) vor Behandlung sowie an den Tagen 2, 3 und 20 des stationären Aufenthaltes ermittelt. Außerdem erfolgten eine Verlaufsbemteilung der echokardiografisch gemessenen Ejektionsfraktion (Ef) des linken Ventrikels (Messung am Tag 1 und am Tag 20) sowie der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik (Hn). Das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen wurde mit Hilfe von 2 Langzeit-EKG-Registrierungen über jeweils 48 Stunden (Tage 2/3 und Tage 19/20) erfaßt.

Sowohl die Patienten der BG als auch der VG wiesen initial im Normbereich gelegene SeS-Konzentrationen auf. In der BG war die SeVB-Konzentration anfänglich signifikant zum Normbereich erniedrigt. Im Verlauf stiegen in der BG die SeS-Konzentrationen (Tag 1:  $0,85 \mu\text{mol/l} \pm 0,28 \mu\text{mol/l}$ ; Tag 2:  $1,29 \mu\text{mol/l} \pm 0,39 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 3:  $1,24 \mu\text{mol/l} \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 20:  $1,28 \mu\text{mol/l} \pm 0,15 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ) und die SeVB-Konzentrationen (Tag 1:  $0,89 \mu\text{mol/l} \pm 0,17 \mu\text{mol/l}$ ; Tag 2:  $1,15 \mu\text{mol/l} \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 3:  $1,18 \mu\text{mol/l} \pm 0,16 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 20:  $1,26 \mu\text{mol/l} \pm 0,18 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ) signifikant an, ohne den Normbereich zu überschreiten. Dagegen war in der VG ein signifikanter Konzentrationsabfall von SeS am Tag 3 (Tag 1:  $0,86 \mu\text{mol/l} \pm 0,21 \mu\text{mol/l}$ ; Tag 3:  $0,84 \mu\text{mol/l} \pm 0,23 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ) und von SeVB an den Tagen 2 und 3 (Tag 1:  $1,16 \mu\text{mol/l} \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$ ; Tag 2:  $1,09 \mu\text{mol/l} \pm 0,22 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 3:  $1,10 \mu\text{mol/l} \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ) zu beobachten, ohne daß es zum Unterschreiten des Normbereiches kam.

In beiden Patientengruppen war bei im Normbereich liegenden Ausgangswerten ein signifikanter Aktivitätsanstieg der GSH-PX festzustellen (BG: Tag 1:  $125,06 \text{ U/l} \pm 43,59 \text{ U/l}$ ; Tag 2:  $146,55 \text{ U/l} \pm 52,25 \text{ U/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 3:  $161,30 \text{ U/l} \pm 61,90 \text{ U/l}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 20:  $168,00 \text{ U/l} \pm 66,21 \text{ U/l}$ ,  $p < 0,001$ ; VG: Tag 1:  $164,64 \text{ U/l} \pm 57,83 \text{ U/l}$ ; Tag 2:  $180,82 \text{ U/l} \pm 63,83 \text{ U/l}$ ,  $p < 0,05$ ; Tag 3:  $196,00 \text{ U/l} \pm 69,20 \text{ U/l}$ ,  $p < 0,001$ ). Der Aktivitätsanstieg der GSH-PX war sowohl in der BG als auch in der VG jeweils bei den thrombolytisch behandelten Patienten höher als bei den Heparin-behandelten Patienten.

Die Konzentrationen von TBARS waren in der BG und in der VG zu keinem Untersuchungszeitpunkt zum Normbereich erhöht. In der BG war im Verlauf ein signifikanter Konzentrati-

onsabfall meßbar (Tag 1:  $1,40 \mu\text{mol/l} \pm 0,44 \mu\text{mol/l}$ ; Tag 20:  $1,18 \mu\text{mol/l} \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ).

Die VitE-Konzentrationen stiegen in der BG während der Beobachtungszeit signifikant an (Tag 1:  $13,83 \mu\text{g/ml} \pm 3,69 \mu\text{g/ml}$ ; Tag 3:  $19,73 \mu\text{g/ml} \pm 6,71 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$ ; Tag 20:  $28,06 \mu\text{g/ml} \pm 13,60 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$ ). In der VG war andererseits am Tag 3 ein signifikanter Konzentrationsabfall gegenüber Tag 1 zu ermitteln (Tag 1:  $13,64 \mu\text{g/ml} \pm 2,97 \mu\text{g/ml}$ ; Tag 3:  $13,26 \mu\text{g/ml} \pm 2,87 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,05$ ).

Bei den ventrikulären Herzrhythmusstörungen wiesen die Patienten der BG eine jeweils höhere Verbesserungsrate als die Patienten der VG auf, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. Signifikante Vorteile zeigten die Patienten mit thrombolytischer Therapie unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit.

Die Herzinsuffizienzsymptomatik und die echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels verbesserten sich im Verlauf sowohl in der BG als auch in der VG bei einem jeweils größeren Teil der Patienten. Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß bei den von uns untersuchten Herzinfarktpatienten primär kein SeS- oder VitE-Mangel vorgelegen hat. Für eine verstärkte Radikalbildung während des AMI sprechen der Aktivitätsanstieg der GSH-PX in beiden Patientengruppen (jeweils höher bei Patienten mit Thrombolyse-Therapie) sowie der Konzentrationsabfall von VitE, SeS und SeVB in der VG. Erhöhte Konzentrationen von Lipidperoxidationsprodukten (TBARS) wurden zu unseren Untersuchungszeitpunkten nicht registriert.

Die Applikation von Selen und Vitamin E in der BG erwies sich als geeignet, einen Konzentrationsabfall der Antioxidantien im Verlauf des AMI zu verhindern. Einen signifikanten Einfluß auf Komplikationen des AMI konnten wir dabei jedoch nicht nachweisen.

Herzinfarktgröße und -lokalisierung sowie Zeitpunkt und Erfolg einer rekanalisierenden Therapie sind die entscheidenden Faktoren für den Verlauf des AMI. Radikaleffekte und deren Behandlung durch Antioxidantien dürften in ihrer Bedeutung dabei in den Hintergrund treten, sollten jedoch in randomisierten Studien weiter untersucht werden.

## 9. Literaturverzeichnis

- 1 Ames B.N., M.K.Shigenaga, T.M.Hagen  
Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging  
Proc Natl Acad Sci USA 90: 7915-7922 (1993)
- 2 Angstwurm M., J.Schottdorf, J.Schopohl, R.Gaertner  
Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome  
Crit Care Med 9: 1809-1812 (1999)
- 3 Antoni H., J.Weirich  
Myokardinfarkt  
Internist 37: 3-11 (1996)
- 4 Antos M., B.Jeren-Struujic, Z.Romic, B.Matanovic, J.Gudel-Greguric  
Serum selenium levels in patients on hemodialysis  
J Trace Elem Med Biol 10: 173-176 (1993)
- 5 Beaglehole R., R.Jackson, J.Watkinson, R.Scragg, R.L.Yee  
Decreased blood selenium and risk of myocardial infarction  
Int J Epidemiol 19(4): 918-22 (1990)
- 6 Becker B.F., P.Massoudy, B.Permanetter, P.Raschke, S.Zahler  
Mögliche Bedeutung von Sauerstoffradikalen für den Reperfusionsschaden  
Z Kardiol 82: 49-58 (1993)
- 7 Bjorneboe A., G.Bjorneboe, C.Drevon  
Absorption, transport and distribution of vitamin E  
J Nutr 120: 233-242 (1990)

- 8      Bleifeld W., P.Hanrath  
Die hämodynamische Basis der Therapie des akuten Myokardinfarkts  
Dtsch Med Wochenschr 24: 1345 (1977)
- 9      Böhles H.  
Radikalerkrankungen  
Z Geriatr 4: 358-372 (1991)
- 10     Braunwald E., R.A.Kloner  
The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction  
Circulation 66: 1146-1149 (1982)
- 11     Brune S., U.Tebbe, J.Wojcik, B.-D.Gonska, H.Kreuzer  
Einfluß der thrombolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt auf das Auftreten  
von ventrikulären Spätpotentialen  
Z Kardiologie 80: 344-347 (1991)
- 12     Bubenheimer P  
Zweidimensionale echokardiographische Befunde nach Myokardinfarkt  
Edition medizin VCH, Weinheim (1985)
- 13     Bukkens S.G.  
Selenium status and cardiovascular risk factor in healthy dutch subjects  
J Am Coll Nutr 9 (2): 128-135 (1990)
- 14     Burton G.W., A.Joyce, K.U.Ingold  
First proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human  
blood plasma  
Lancet 7:327 (1983)

- 15 Cand F., J.Verdetti  
Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats  
Free Radic Biol Med 7: 59-63 (1989)
- 16 Carrasquedo F., M.Glanc, C.G.Fraga  
Tissue damage in acute myocardial infarction: selective protection by vitamin E  
Free Radic Biol Med 26(11-12): 1587-90 (1999)
- 17 Chen X., G.Yang, J.Chen, X.Chen, Z.Wen, K.Ge  
Studies on the relations of selenium and Keshan disease  
Biol Trace Elem Res 2: 91-107 (1980)
- 18 Davies S.W., K.Ranjadayalan, K.Wickens, T.L.Dormandy, A.D.Timmis  
Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis  
Lancet 335: 741-3 (1990)
- 19 Dawczynski H., K.Winnefeld, E.Tennigkeit  
Die quantitative Bestimmung des Selen in Serum und Vollblut mit dem Gerät  
Atom-Absorptions-Spektralphotometer AAS 3/Hg/Hydridsystem HS  
Applikation/Information VEB Carl Zeiss Jena,  
Optische Analysenmeßgeräte 5/86
- 20 Devaraj S., D.Li, I.Jialal  
The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function  
J Clin Invest 98: 756-763 (1996)
- 21 De Wood M.A., J.Spores, R.Notske  
Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction  
N Engl J Med 303: 897-902 (1980)

- 22 Duck H.J., H.Koehler, H.Pankau, H.J.Peters  
Ventricular late potentials suppression in acute myocardial infarction by trapidil and selenium  
Eur Heart J 5 (Suppl): 143 (1994)
  
- 23 Ellis N., B. Lloyd, R.S.Lloyd, E.Clayton  
Selenium and vitamin E in relation to risk factors for coronary heart disease  
J Clin Pathol 37: 200-206 (1984)
  
- 24 Esterbauer H., M.Dieber-Rotheneder, G.Waeg, G.Striegl, G.Jürgens  
Biochemical, structural, and functional properties of oxidized low-density lipoprotein  
Chem Res Toxicol 3: 75-92 (1990)
  
- 25 Esterbauer H.  
Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products  
Am J Clin Nutr 57 : 779-786 (1993)
  
- 26 Ferrari R., A.Cargnoni, C.Ceconi, S.Curello, A.Albertini, O.Visioli  
Role of oxygen in myocardial ischaemic and reperfusion damage: protective effects of vitamin E.  
In: Hayaishi O., M.Mino: Clinical and nutritional aspects of vitamin E  
Elsevier Amsterdam: 209-226 (1987)
  
- 27 Ferrari R., C.Ceconi, S.Curello, A.Cargnoni, E.Pasini, F.De Giuli, A.Albertini  
Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium  
Am J Clin Nutr 53: 215-222 (1991)
  
- 28 Fliss H.  
Oxidation of proteins in rat heart and lung by polymorphonuclear leucocyte oxidants  
Mol Cell Biochem 84: 177-188 (1988)

- 29 Gibson R.S., H.L.Bishop, R.B.Stamm, R.S.Crampton, G.A.Beller, R.P.Martin  
Value of early two dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction  
Am J Cardiol 49: 1110 (1982)
- 30 Glavind J., S.Hartmann, J.Clemmensen, K.E.Jessen, H.Dam  
Studies on the role of lipidperoxides in human pathology  
Acta Pathol 30: 1-5 (1952)
- 31 Gonska B.-D., R.Heinecker  
Langzeit-EKG  
In: EKG in Klinik und Praxis  
14., neubearbeitete Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1999  
48
- 32 Gray R.P., D.G.Wickens, D.L.H.Patterson, J.S.Yudkin  
Free-radical activity after reperfusion in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction  
Clin Sci 85: 549-55 (1993)
- 33 Hahne D.  
Myokardinfarkt-Register  
Dtsch Ärztebl 96: A-300 (1999)
- 34 Halliwell B., S.Chirico  
Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance  
Am J Clin Nutr 57: 715-725 (1993)
- 35 Halliwell B.  
Free radicals and antioxidants: a personal view  
Nutr Rev 52: 253-265 (1994)



- 36 Harris M.L., H.J.Schiller, P.M.Reilly, M.Donowitz, M.B.Grisham, G.B. Bulkley:  
Free radicals and other reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease:  
cause, consequence or epiphenomenon?  
Pharmacol Ther 53: 375-408 (1992)
  
- 37 Heng M.K., T.W.Lang, T.Tashimitsu, S.Meerbaum, H.L.Wyatt, S.S.Lee, R.Davidson  
Quantification of myocardial ischemic damage by two-dimensional echocardiography  
Circulation Suppl 56: 125 (1977)
  
- 38 Heusinger H.  
Formation and polymerisation of malonaldehyde during irradiation of aqueous  
solutions of D-glucose and lactose with ultrasound  
Carbohydr Res 154: 37-48 (1986)
  
- 39 Janero D.R.  
Therapeutic potential of vitamin E against myocardial ischemic-reperfusion injury  
Free Radic Biol Med 10: 315-324 (1991)
  
- 40 Johnson R.A., S.S.Baker  
An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency  
N Engl J Med 304:1210-1212 (1981)
  
- 41 Jolly S.R., W.J.Kane, M.B.Bailie, G.D.Abrams, B.R.Lucchesi  
Canine myocardial reperfusion injury: Its reduction by the combined administration  
of superoxide dismutase and catalase  
Circ Res 54: 277-285 (1984)
  
- 42 Kalusche D.  
Klinik der koronaren Herzerkrankung: Akuter Herzinfarkt  
In: Rosskamm H., H.Reindell: Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie  
4., neubearbeitete Auflage Springer Berlin, Heidelberg, New York (1996)  
692-96

- 43 Keaney J.F., J.M.Gaziano, A.Xu, B.Frei, J.Cunan-Celentano, G.T.Shwaelly  
J.Loscalzo, J.A.Vita  
Low-dose  $\alpha$ -tocopherol improves and high-dose  $\alpha$ -tocopherol worsens endothelial  
vasodilator function in cholesterol-fed rabbits  
J Clin Invest 93: 844-851 (1994)
  
- 44 Keaney J.F., Y.Guo, G.Cunningham, G.T.Shwaelly A.Xu, J.A.Vita  
Vascular incorporation of  $\alpha$ -tocopherol prevents endothelial dysfunction due to  
oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation  
J Clin Invest 98: 386-394 (1996)
  
- 45 Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences,  
Peking  
Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease  
Chin Med J 92: 477-482 (1979)
  
- 46 Kilgore K.S., B.R.Lucchesi  
Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the  
inflammatory response  
Clin Biochem 26: 359-370 (1993)
  
- 47 Killip T., J.T.Kimball  
Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit  
Am J Cardiol 20: 457-64 (1967)
  
- 48 Klein H.H., S.Pich, S.Lindele, K.Nebendahl, P.Niedmann, H.Kreuzer  
Combined treatment with vitamins C and E in experimental myocardial infarction in  
pigs  
Am Health J 118 : 667 -673 (1989)
  
- 49 Koehler H., H.J.Peters, H.Pankau, H.J.Duck  
Selenium in Cardiology and Angiology  
Biol Trace Elem Res 15: 157-165 (1988)

- 50 Kok F.J., A.M.de Bruijn, R.Vermeeren, A.Hofman, A.Van Laar, M.de Bruin, R.J.J.Hermus, H.A.Valkenburg  
Serum selenium, vitamin antioxidants and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the netherlands  
Am J Clin Nutr 45: 462-468 (1987)
- 51 Kok F.J., A.Hofmann, J.C.M.Witteveen, A.M.de Bruijn, D.H.C.M.Kruyssen  
M.de Bruijn, H.A.Valkenburg  
Decreases selenium levels in acute myocardial infarction  
JAMA 261 (8): 1161-1164 (1989)
- 52 Korpela H., J.Kumpulainen, E.Jussila, S.Kemilä, M.Kaeräjä  
Effect of selenium supplementation after acute myocardial infarction  
Res Commun Mol Pathol Pharmacol 65: 249-252 (1989)
- 53 Krämer K., M.P.Look, A.Christafidou, S.Karsten, J.Arends  
Selen und Tumorerkrankungen  
Aktuel Ernährungsmed 21: 103-113 (1996)
- 54 Kramer J.H., C.M.Arroyo, B.F.Dickens, W.B.Weglicki  
Spin trapping evidence that graded myocardial ischemia alters post-ischemic superoxide production  
Free Radic Biol Med 3: 153-159 (1987)
- 55 Kuklinski B., E.Weissenbacher, A.Faehrich  
Coenzyme Q10 and antioxidants in acute myocardial infarction  
Mol Aspects Med 15 (Suppl.): 143-7 (1994)
- 56 Kuklinski B.  
Antioxidative Therapie in der sekundären Prävention des Myokardinfarktes  
J Orthomol Med 5 (1997)

- 57 Kukreja R., M.L.Hess  
The oxygen free radical system: from equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection  
Cardiovasc Res 26: 641-655 (1992)
- 58 Lafont A., T.H.Marwick, G.M.Chisolm, F.van Lente, K.J.Vaska, P.L.Whitlow  
Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction  
Am Heart J 131: 219-23 (1996)
- 59 Lang K.L., K.Gohil, L.Packer  
Simultaneous determination of tocopherols, ubiquinols and ubiquinones in blood, plasma, tissue homogenate and subcellular fraction  
Anal Biochem 157: 106-116 (1986)
- 60 Lawrie D.M., M.R.Higgins, M.J.Goodman  
Ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction  
Lancet 2: 523 (1968)
- 61 Leipert P., B.F.Becker, E.Gerlach  
Different endothelial mechanism involved in coronary responses to known vasodilators  
Am J Physiol 262: H1676-H1683 (1992)
- 62 Levy Y., P.Bartha, A.Ben-Amotz, J.G.Brook, G.Dankner, S.Lin, H.Hammermann  
Plasma antioxydants and lipid peroxidation in acute myocardial infarction and thrombolysis  
J Am Coll Nutr 17(4): 337-41 (1998)
- 63 Lockitch G., G.P.Taylor, L.T.K.Wong, A.G.F.Davidson, P.J.Dison, D.Riddell  
Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium in a caucasian adolescent  
Am J Clin Nutr 52: 572-577 (1990)

- 64 Lombeck I.  
A screening method for the evaluation of selenium status  
J Trace Elem Med Biol 3: 175-78 (1989)
- 65 Marchioli R.  
GISSI  
Lancet 354: 447-455 (1999)
- 66 Markant A., G.Rimbach, K.Krämer, H.Mayer, J.Pallauf  
Entstehung, Wirkung und Nachweis reaktiver Sauerstoffradikale  
Pharm Ztg 26: 2313-2327 (1995)
- 67 Miettinen T.A., G.Alfthan, J.K.Huttunen, J.Pikkarainen, V.Naukkarinen,  
S.Mattila, T.Kumlin  
Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content  
and serum lipids  
BMJ 287: 517-519 (1983)
- 68 Mills G.C.  
Hemoglobin catabolism / Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which pro-  
tects hemoglobin from oxidative breakdown  
J Biol Chem 229: 189-197 (1957)
- 69 Nagy I.Z., R.A.Floyd  
Hydroxyl free radical reactions with amino acids and proteins studied by electron spin  
resonance spectroscopy and spin-trapping  
Biochim Biophys Acta 790: 238-250 (1984)
- 70 Nishimura R.A., A.J.Tajik, C.Shub, F.A.Miller, D.M.Ilstrup, C.E.Harrison  
Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complica-  
tions after acute myocardial infarction  
J Am Coll Cardiol 4: 1080-1087 (1984)

- 71 Opal S., M.Brown  
Selenium replacement in severe systemic inflammatory response  
Crit Care Med 9: 2042-2043 (1999)
- 72 Oster O., M.Drexler, J.Schenk, T.Meinertz, W.Kasper, C.J.Schuster, W.Prellwitz  
The serum selenium concentration of patients with acute myocardial infarction  
Ann Clin Res 18: 36-42 (1986)
- 73 Oster O., W.Prellwitz, W.Kasper, T.Meinertz  
Congestive cardiomyopathie and the selenium content of serum  
Clin Chim Acta 128: 125-132 (1983)
- 74 Ozmen D., B.Boydak, I.Mutaf, M.Zoghi, K.Kumanlioglu, I.Guener, O.Bayindir  
The state of lipid peroxidation and antioxidants following thrombolytic therapy with  
rt-PA and streptokinase in acute myocardial infarction  
Jpn Heart J 40(3): 267-273 (1999)
- 75 Paglia D.E., W.N.Valentine  
Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte  
glutathione peroxidase  
J Lab Clin Med 70: 158-169 (1967)
- 76 Pantridge J.F.  
Prehospital coronary care  
Br Heart J 36: 233 (1974)
- 77 Poche R., F.Poche de Vos, S.Hauptmann  
Pathologische Anatomie der Koronarinsuffizienz und des Herzinfarktes  
In: Roskamm H., H.Reindell: Herzkrankheiten  
4. neubearbeitete Auflage Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1996)  
584-603

- 78 Princen H.M.G., W.van Duyvenvoorde, R.Buytenhek, A.van der Laarse, G.van Poppel  
J.A.Leuven, V.W.M.van Hinsbergh  
Supplementation with low doses vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in  
men and women  
Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 325-333 (1995)
- 79 Reiter R.J.  
Oxidative processes and defense mechanism in the aging of brain  
FASEB J 9: 626-533 (1995)
- 80 Riemersma R.A., D.A.Wood, C.C.A.Macintyre, R.A.Elton, K.F.Gey, M.F.Oliver  
Risc of angina pectoris and plasma concentrations of vitamin A, C and E and Carotene  
Lancet 337: 1-5 (1991)
- 81 Rimm E.B., M.J.Stampfer, A.Ascherio, E.Giovannucci, G.A.Colditz, W.C.Willett  
Vitamin E consumption and the risc of coronary heart disease in men  
N Engl J Med 328: 1450-1456 (1993)
- 82 Ringstad J., D.Thelle  
Risc of myocardial infarction in relation to serum concentrations of selenium  
Acta Pharmacol Toxicol 59 (7): 336-339 (1986)
- 83 Ritz E.  
Pathophysiologie der Myokarddurchblutung  
Dtsch Med Wochenschr 119: 1745-1746 (1994)
- 84 Robinson M.F., C.D.Thomson  
The role of selenium in the diet  
Nutr Rev 53: 3-26 (1983)
- 85 Rotruck J.T., A.L.Pope, H.E.Ganther, A.B.Swanson, D.G.Hafermann, W.G.Hoekstra  
Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase  
Science 179: 588-590 (1973)

- 86 Röth E., B.Török, T.Zsoldos, B.Matkovics  
Lipid peroxidation and scavenger mechanism in experimentally induced heart infarcts  
Basic Res Cardiol 80: 530-536 (1985)
- 87 Salonen J.T., G.Alfthan, J.Pikkarainen, J.K.Huttunen, P.Puska  
Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum-selenium in a matched-pair longitudinal study.  
Lancet: 175-179 (1982)
- 88 Salonen J.T., R.Salonen, K.Seppänen, M.Kantola, M.Parviainen, G.Alfthan, P.H.Mäenpää, E.Taskinen, R.Rauramaa  
Relationship of serum selenium and antioxidants to plasma lipoproteins, platelet aggregability and prevalent ischaemic heart disease in Eastern Finnish men  
Atherosclerosis 70: 155-160 (1988)
- 89 Salonen J.T., R.Salonen, K.Seppänen, M.Kantola, S.Suntioinen, H.Korpela  
Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoproteincholesterol in atherogenesis  
BMJ (302): 756-759 (1991)
- 90 Salvini S., C.H.Hennekens, J.S.Morris, W.C.Willett, M.J.Stampfer  
Plasma levels of the antioxidant selenium and the risc of myocardial infarction among U.S. physicians  
Am J Cardiol 76: 1218-1221 (1995)
- 91 Sando K., M.Hoki, R.Nezu, Y.Takadi, A.Okada  
Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation  
J Parent Ent Nutr Vol 16: 54-54 (1992)



- 92 Schaffer-Kronberger E., B.Eber, O.Wawschinek, J.Dusleag, I.Friebs, R.Gogg, W.Petek, W.Klein  
Serum selenium levels in distinct manifestations of coronary artery disease  
Acta Med Austriaca 17(1): 22-4 (1990)
- 93 Scherer N.M., D.W.Deamer  
Oxidative stress impairs the function of sarcoplasmic reticulum by oxidation of  
sulfhydryl groups in the  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase  
Arch Biochem Biophys 246 (2): 589-601 (1986)
- 94 Schiller N.B., H.Acquazelle, T.A.Ports, D.Drew, J.Goerke, H.Ringertz  
Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography  
Circulation 60: 547-555 (1979)
- 95 Schimke I., A.Haberland  
Sauerstoff-Radikale und Herz-Kreislauf-Krankheiten: Pathogenetische Mechanismen,  
therapeutische Möglichkeiten  
Z Kardiologie 82: 601-609 (1993)
- 96 Schrauzer G.N.  
Selenmangelkrankheiten bei Menschen  
In: Schrauzer G.N.: Selen  
2. Auflage Johann Ambrosius Barth Verlag Heidelberg-Leipzig 1997  
96-114
- 97 Schwarz K., C.M.Foltz  
Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration  
J Am Chem Soc 79: 3292-3293 (1957)
- 98 Sieger C.P., B.Richter, R.Pentz  
Selensubstitution bei Selenmangel und Folgeerkrankungen  
Dtsch Ärzteblatt 91: 2233-2238 (1994)

- 99 Singh R.B., M.A.Niaz, S.S.Rastogi, S.Rastogi  
Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction  
Am J Cardiol 77(4): 232-6 (1996)
- 100 Srivastava K.C.  
Vitamin E exerts antiaggregatory effects without inhibiting the enzymes of the  
arachidonic acid cascade in platelets  
Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids 21: 177-185 (1986)
- 101 Stampfer M.J., C.H.Hennekens, J.E.Manson, G.A.Colditz, B.Rosner, W.C.Willett  
Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women  
N Engl J Med 328: 1444-1449 (1993)
- 102 Steiner M.  
Effect of vitamin E on platelet function and thrombosis  
Agents Actions Suppl 22: 357-358 (1987)
- 103 Stephens N.G., A.Parsons, P.M.Schofield, F.Kelly, K.Cheeseman, M.J.Mitchinson  
Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease:  
Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)  
Lancet 347: 781-786 (1996)
- 104 Street D.A., G.W.Comstock, R.M.Salkeld, W.Schüep, M.J.Klag  
Serum antioxidants and myocardial infarction - are low levels of carotenoids and  
alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction?  
Circulation 90: 1154-1161 (1994)
- 105 Tamura Y., L.Chi, E.M.Driscoll  
Superoxide dismutase conjugated to polyethylene glycol provides sustained protection  
against myocardial ischemia/reperfusion injury in the canine heart  
Circ Res 63: 944-959 (1988)

- 106 Tasinato A., D.Boscoboinik, G.M.Bartoli, P.Maroni  
d-alpha-tocopherol inhibition of smooth muscle cell proliferation occurs at  
physiological concentrations, correlates with protein kinase C inhibition, and is  
independent of its antioxidant properties  
Proc Natl Acad Sci USA 92: 12190-12194 (1995)
- 107 Thiele R., M.Schuffenhauer, H.Dawczynski, K.Winnefeld  
Selen-Konzentration im Serum und im Vollblut bei Patienten mit akutem Herzinfarkt  
und bei Patienten mit chronisch-ischämischer Herzkrankheit ohne Herzinfarkt  
Intensivmed 27: 7-11 (1990)
- 108 Thiery J., D.Teupser  
Ist eine Vitamin E-Supplementierung zur Prävention der koronaren Herzkrankheit  
sinnvoll?  
Internist 38: 168-176 (1997)
- 109 Thomson C.D., M.F.Robinson  
The changing selenium status of New Zealand residents  
Eur J Clin Nutr 50: 107-111 (1996)
- 110 Tiran B.  
Selen - ein essentielles Spurenelement  
Wien Klin Wochenschr 109: 3-6 (1997)
- 111 To Y., T.Koshino  
Selenium deficiency associated with cardiac dysfunction in three patients with chronic  
respiratory failure  
Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 34 (12): 1406-1410 (1996)
- 112 Virtamo J., E.Valkeila, E.Alfthan, S.Punsar, J.K.Huttunen, M.J.Karvonen  
Serum selenium and the risk of coronary heart disease and stroke  
Am J Epidemiol 122(2): 276-82 (1985)

- 113 Visser C.A., G.Kan, K.I.Lie, A.E.Becker, D.Durrer  
Apex two dimensional echocardiography. Alternative approach two quantification of  
acute myocardial infarction  
Br Heart J 47: 461 (1982)
- 114 Wagner S., S.Schneider, R.Schiele, F.Fischer, H.Dehn, R.Grube  
Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998:  
Therapie und hospitaler Verlauf. Ergebnisse des Myokardinfarktregisters (MIR) in  
Deutschland  
Z Kardiol 88: 857-867 (1999)
- 115 Watson R.R., T.K.Leonard  
Selenium and vitamins A, E and C: nutrients with cancer prevention properties  
J Am Diet Assoc 86: 505-510 (1986)
- 116 Wayner D.D.M.  
Radical-trapping antioxidants in vitro and in vivo  
J Electroanal Chem 232: 219-229 (1987)
- 117 Yagi K.  
Assay for serum lipid peroxide level and its clinical significance  
In: K.Yagi, ed. Lipid peroxides in biology and medicine  
New York: Academic Press: 223-242 (1982)
- 118 Young I.S., J.A.Purvis, J.H.Lightbody, A.A.Adgey, E.R.Trimble  
Lipid peroxidation and antioxidant status following thrombolytic therapy for  
acute myocardial infarction  
Eur Heart J 14(8): 1027-33 (1993)

- 119 Yusuf S., G.Dagenais, J.Pogue, J.Bosch, P.Sleight  
Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients.  
The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators  
N Engl J Med 342 (3): 154-160 (2000)
- 120 Zweier J.L.  
Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: Evidence  
for a free radical mechanism of reperfusion injury  
J Biol Chem 263: 1353-1357 (1988)

## 10. Anhang

Tabelle 21: Mittelwerte (x) der Selen-Serum-Konzentration im Vergleich mit dem Normalbereich ( $1,01 \pm 0,29 \mu\text{mol/l}$ )

### Behandlungsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=31)	0,85	0,74	0,95	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=29)	1,29	1,14	1,44	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=28)	1,24	1,17	1,31	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=25)	1,28	1,22	1,34	<b>n.s.</b>

### Vergleichsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=25)	0,86	0,77	0,95	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=23)	0,86	0,76	0,95	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=22)	0,84	0,73	0,94	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=19)	0,90	0,79	1,00	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant

Tabelle 22: Mittelwerte (x) der Selen-Vollblut-Konzentration im Vergleich mit dem N01malbere ich ( $1,37 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ )

### Behandlungsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=31)	0,89	0,82	0,95	<b>s.J.</b>
2. Tag (n=29)	1,15	1,10	1,21	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=28)	1,18	1,12	1,24	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=25)	1,26	1,19	1,34	<b>n.s.</b>

### Vergleichsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=25)	1,16	1,05	1,27	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=23)	1,09	0,99	1,18	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=22)	1,10	0,97	1,23	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=19)	1,14	1,02	1,25	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant s.t: signifikant erniedrigt

Tabelle 23: Mittelwerte (x) der Glutathionperoxidase-Aktivität im Vergleich mit dem Normalbereich ( $123 \pm 27$  U/l)

### Behandlungsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=31)	125,06	109,07	141,05	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=29)	146,55	127,38	165,71	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=28)	161,30	138,18	184,41	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=25)	168,00	140,67	195,33	<b>n.s.</b>

### Vergleichsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=25)	164,64	140,77	188,51	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=23)	180,82	152,52	209,12	<b>s.t</b>
3. Tag (n=22)	196,00	165,31	226,69	<b>s.t</b>
20.Tag (n=19)	167,84	141,42	194,26	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant    s.t : signifikant erhöht



Tabelle 24: Mittelwerte (x) der Konzentration Thiobarbitursäure-reaktiver Substanzen im Vergleich mit dem N01malbereich ( $2,0 \pm 0,4 \mu\text{moVI}$ )

#### Behandlungsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=31)	1,40	1,24	1,56	<b>s.J.</b>
2. Tag (n=29)	1,39	1,20	1,58	<b>s.J.</b>
3. Tag (n=28)	1,32	1,17	1,48	<b>s.J.</b>
20.Tag (n=25)	1,18	1,02	1,34	<b>s.J.</b>

#### Vergleichsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=25)	1,79	1,61	1,97	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=23)	1,72	1,51	1,92	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=22)	1,70	1,52	1,88	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=19)	1,66	1,44	1,88	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant    s.t : signifikant erniedrigt

Tabelle 25: Mittelwerte (x) der Vitamin E-Konzentration im Vergleich mit dem N01malbere ich ( $10,5 \pm 5,5 \mu\text{g/ml}$ )

### Behandlungsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=31)	13,83	12,48	15,18	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=29)	15,47	13,66	17,28	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=28)	19,73	17,22	22,23	<b>s.t</b>
20.Tag (n=25)	28,06	22,44	33,68	<b>s.t</b>

### Vergleichsgruppe

	Mittelwert (x)	95%-Konfidenzintervall		
1. Tag (n=25)	13,64	12,41	14,86	<b>n.s.</b>
2. Tag (n=23)	13,37	12,04	14,70	<b>n.s.</b>
3. Tag (n=22)	13,26	11,98	14,53	<b>n.s.</b>
20.Tag (n=19)	13,89	12,32	15,47	<b>n.s.</b>

n.s.: nicht signifikant    s.t : signifikant erhöht

Tabelle 26: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Laborparameter an den einzelnen Untersuchungstagen in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

Behandlungsgruppe			Vergleichsgruppe			p
x	SD	n	x	SD	n	
Tag 1			Tag 1			n.s. *** ** ** n.s.
SeS	0,85	31	0,86	0,21	25	
SeVB	0,89	31	1,16	0,26	25	
TBARS	1,40	31	1,79	0,44	25	
GSH-PX	125,06	31	164,64	57,83	25	
VitE	13,83	31	13,64	2,96	25	
Tag 2			Tag 2			*** n.s. * * n.s.
SeS	1,29	29	0,86	0,22	23	
SeVB	1,15	29	1,09	0,22	23	
TBARS	1,39	29	1,72	0,47	23	
GSH-PX	146,55	29	180,82	63,83	23	
VitE	15,47	29	13,37	3,00	23	
Tag 3			Tag 3			*** n.s. ** n.s. ***
SeS	1,24	28	0,84	0,24	22	
SeVB	1,18	28	1,10	0,29	22	
TBARS	1,33	28	1,70	0,41	22	
GSH-PX	161,30	28	196,00	69,21	22	
VitE	19,73	28	13,26	2,87	22	
Tag 20			Tag 20			*** n.s. ** n.s. ***
SeS	1,28	25	0,90	0,20	19	
SeVB	1,26	25	1,14	0,23	19	
TBARS	1,18	25	1,66	0,46	19	
GSH-PX	168,00	25	167,84	54,82	19	
VitE	28,06	25	13,89	3,27	19	

\*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05 n.s.: nicht signifikant

Tabelle 26.1: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Laborparameter an den einzelnen Untersuchungstagen in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (Untergruppen Patienten mit Thrombolyse-Therapie) (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

	<b>Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Patienten)</b>			<b>Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Patienten)</b>			
	<b>x</b>	<b>SD</b>	<b>n</b>	<b>x</b>	<b>SD</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
	<b>Tag 1</b>			<b>Tag 1</b>			
SeS	0,88	0,35	10	0,83	0,16	13	<b>n.s.</b>
SeVB	0,84	0,16	10	1,14	0,23	13	<b>••</b>
TBARS	1,32	0,43	10	1,81	0,37	13	<b>•</b>
GSH-PX	123,10	41,61	10	169,92	59,42	13	<b>*</b>
VitE	13,50	2,52	10	13,80	2,30	13	<b>n.s.</b>
	<b>Tag 2</b>			<b>Tag 2</b>			
SeS	1,27	0,20	9	0,88	0,13	12	<b>•••</b>
SeVB	1,10	0,18	9	1,13	0,18	12	<b>n.s.</b>
TBARS	1,32	0,64	9	1,69	0,35	12	<b>n.s.</b>
GSH-PX	155,10	61,60	9	191,64	69,82	12	<b>n.s.</b>
VitE	14,38	3,20	9	13,59	2,22	12	<b>n.s.</b>
	<b>Tag 3</b>			<b>Tag 3</b>			
SeS	1,29	0,18	9	0,83	0,12	12	<b>***</b>
SeVB	1,15	0,15	9	1,16	0,22	12	<b>n.s.</b>
TBARS	1,25	0,36	9	1,64	0,36	12	<b>*</b>
GSH-PX	179,33	68,80	9	213,27	67,99	12	<b>n.s.</b>
VitE	21,34	6,55	9	13,54	6,55	12	<b>••</b>
	<b>Tag 20</b>			<b>Tag 20</b>			
SeS	1,30	0,18	7	0,94	0,18	9	<b>••</b>
SeVB	1,26	0,23	7	1,18	0,26	9	<b>n.s.</b>
TBARS	1,06	0,34	7	1,69	0,35	9	<b>••</b>
GSH-PX	176,86	58,30	7	184,78	60,52	9	<b>n.s.</b>
VitE	21,72	4,48	7	13,47	2,48	9	<b>••</b>

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

Tabelle 26.2: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Laborparameter an den einzelnen Untersuchungstagen in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (Untergruppen Patienten mit Heparin-Therapie)(SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

	Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)			Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)			p
	x	SD	n	x	SD	n	
	<b>Tag 1</b>			<b>Tag 1</b>			
SeS	0,84	0,26	21	0,88	0,25	13	<b>n.s.</b>
SeVB	0,90	0,18	21	1,16	0,30	13	*
TBARS	1,48	0,42	21	1,68	0,58	13	<b>n.s.</b>
GSH-PX	121,90	42,49	21	162,69	57,27	13	*
VitE	13,83	4,22	21	13,75	3,64	13	<b>n.s.</b>
	<b>Tag 2</b>			<b>Tag 2</b>			
SeS	1,31	0,46	20	0,86	0,29	11	***
SeVB	1,18	0,15	20	1,06	0,24	11	<b>n.s.</b>
TBARS	1,46	0,44	20	1,65	0,63	11	<b>n.s.</b>
GSH-PX	138,90	46,63	20	173,67	57,21	11	<b>n.s.</b>
VitE	15,92	5,70	20	13,49	3,73	11	<b>n.s.</b>
	<b>Tag 3</b>			<b>Tag 3</b>			
SeS	1,22	0,18	19	0,88	0,33	10	**
SeVB	1,19	0,17	19	1,07	0,34	10	<b>n.s.</b>
TBARS	1,39	0,42	19	1,68	0,54	10	<b>n.s.</b>
GSH-PX	149,20	56,69	19	183,92	68,34	10	<b>n.s.</b>
VitE	19,12	6,98	19	13,33	3,60	10	**
	<b>Tag 20</b>			<b>Tag 20</b>			
SeS	1,25	0,13	18	0,95	0,34	10	*
SeVB	1,26	0,16	18	1,13	0,22	10	<b>n.s.</b>
TBARS	1,22	0,43	18	1,60	0,55	10	<b>n.s.</b>
GSH-PX	158,65	67,72	18	162,82	56,01	10	<b>n.s.</b>
VitE	30,16	15,61	18	16,32	7,73	10	**

\*\*\* p < 0,001    \*\* p < 0,01    \* p < 0,05    n.s.: nicht signifikant

Tabelle 27: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderung im Vergleich mit dem Ausgangswert in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeV B: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

Behandlungsgruppe				Vergleichsgruppe			
	x	SD	n	x	SD	n	p
Tag 2 vs. Tag 1				Tag 2 vs. Tag 1			
SeS	0,44	0,46	29	-0,04	0,11	23	***
SeV B	0,26	0,12	29	-0,09	0,08	23	***
T BARS	-0,01	0,32	29	-0,10	0,45	23	n.s.
GSH-PX	21,48	24,92	29	12,50	22,28	23	n.s.
VitE	1,64	3,95	29	-0,57	1,28	23	**
Tag 3 vs. Tag 1				Tag 3 vs. Tag 1			
SeS	0,38	0,26	28	-0,06	0,11	22	***
SeV B	0,29	0,11	28	-0,08	0,14	22	***
T BARS	-0,10	0,35	28	-0,11	0,40	22	n.s.
GSH-PX	35,93	29,68	28	27,68	28,35	22	n.s.
VitE	5,95	5,47	28	-0,68	1,36	22	***
Tag 20 vs. Tag 1				Tag 20 vs. Tag 1			
SeS	0,46	0,27	25	0,04	0,14	19	***
SeV B	0,37	0,16	25	-0,02	0,13	19	***
T BARS	-0,26	0,50	25	-0,15	0,35	19	n.s.
GSH-PX	46,84	43,27	25	4,16	42,17	19	**
VitE	14,17	13,42	25	0,23	3,04	19	***

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

Tabelle 27.1.: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderung im Vergleich mit dem Ausgangswert in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Thrombolyse-Therapie) (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; Se VB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX : Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Patienten)				Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Therapie)			
	x	SD	n	x	SD	n	p
Tag 2 vs. Tag 1				Tag 2 vs. Tag 1			
SeS	0,36	0,26	9	-0,02	0,11	12	**
SeV B	0,26	0,14	9	-0,07	0,05	12	***
T BARS	0,00	0,33	9	-0,15	0,53	12	n.s.
GSH-PX	32,00	34,12	9	22,36	20,30	12	n.s.
VitE	0,88	3,28	9	-0,72	1,30	12	n.s.
Tag 3 vs. Tag 1				Tag 3 vs. Tag 1			
SeS	0,37	0,34	9	-0,07	0,13	12	**
SeV B	0,30	0,10	9	-0,05	0,14	12	***
T BARS	-0,12	0,36	9	-0,20	0,42	12	n.s.
GSH-PX	55,44	33,21	9	44,00	25,73	12	n.s.
VitE	8,08	6,28	9	-0,77	1,46	12	**
Tag 20 vs. Tag 1				Tag 20 vs. Tag 1			
SeS	0,50	0,12	7	0,03	0,18	9	***
SeV B	0,38	0,16	7	-0,05	0,16	9	***
T BARS	-0,39	0,42	7	-0,18	0,43	9	n.s.
GSH-PX	63,29	41,11	7	12,44	38,75	9	*
VitE	8,34	3,30	7	-0,44	2,29	9	***

\*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant

27.2.: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderung im Vergleich mit dem Ausgangswert in der Behandlungs- und in der Vergleichsgruppe (Untergruppe Patienten mit Heparin-Therapie) (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

Behandlungsgruppe (Heparin-Therapie)				Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)			p
x	SD	n		x	SD	n	
Tag 2 vs. Tag 1				Tag 2 vs. Tag 1			
SeS	0,48	0,54	20	-0,01	0,16	11	**
SeVB	0,27	0,11	20	-0,09	0,13	11	***
TBARS	-0,02	0,32	20	-0,04	0,35	11	n.s.
GSH-PX	17,00	18,35	20	2,92	19,47	11	n.s.
VitE	2,10	4,34	20	-0,38	1,25	11	*
Tag 3 vs. Tag 1				Tag 3 vs. Tag 1			
SeS	0,38	0,24	19	-0,01	0,20	10	***
SeVB	0,29	0,12	19	-0,08	0,18	10	***
T BARS	-0,10	0,36	19	-0,01	0,35	10	n.s.
GSH-PX	27,30	24,92	19	13,17	20,94	10	n.s.
VitE	5,30	4,96	19	-0,54	1,26	10	***
Tag 20 vs. Tag 1				Tag 20 vs. Tag 1			
SeS	0,41	0,30	18	0,15	0,30	10	n.s.
SeVB	0,36	0,18	18	0,06	0,16	10	**
TBARS	-0,25	0,50	18	-0,05	0,34	10	n.s.
GSH-PX	39,47	44,63	18	2,18	47,04	10	*
VitE	16,26	15,65	18	2,53	6,59	10	**

\*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05 n.s.: nicht signifikant



Tabelle 28: Herzinsuffizienzgrad (HI-Grad), echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion (Ef) und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen im Langzeit-EKG jeweils Beobachtungsbeginn/ Beobachtungsende bei den Patienten der Behandlungsgruppe

Patient	HI-Grad		Ef		VES		Couplet		Salven		V.Tachyk.	
Thrombolyse-Therapie												
1	3	0	20	30	1456	47	2	1	3	0	0	0
2	0	0	46	55	416	24	0	0	0	0	0	0
3	0	0	50	55	6	0	0	0	0	0	0	0
4						†						
5	0	0	49	70	4	868	0	0	0	0	0	0
6	0	0	60	50	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	55	50	16	15	0	0	0	0	0	0
8	0	0	48	50	18	146	0	0	0	0	0	0
9						†						
10						†						
Heparin-Therapie												
11	1	0	50	45	0	24	0	1	0	0	0	0
12	3	0	50	57	761	2801	0	7	0	0	0	0
13	1	0	23	38	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	40	38	488	210	0	0	0	0	0	0
15	0	0	25	37	1945	158	8	0	1	0	0	0
16						†						
17	0	0	40	40	8	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	45	45	17	4	0	0	0	0	0	0
19	0	0	55	50	52	80	1	0	0	0	0	0
20	0	0	50	50	296	6	0	0	0	0	0	0
21	0	0	50	45	42	1255	0	0	0	0	1	0
22						†						
23	0	1	40	49	174	167	1	0	1	0	0	0
24	0	0	55	55	3	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	35	35	4	1080	0	0	0	0	0	0
26	1	0	35	33	0	0	0	0	1	0	0	0
27	2	0	50	37	1214	6126	2	169	0	5	0	0
28	1	0	35	30	94	36	0	0	0	0	0	0
29	1	0	45	57	692	904	4	0	2	0	0	0
30	0	0	55	55	0	5	0	0	0	0	0	0
31						†						

†: Patient verstorben

Tabelle 29: Herzinsuffizienzgrad (HI-Grad), echokardiografisch ermittelte Ejektionsfraktion (Ef) und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen im Langzeit-EKG jeweils Beobachtungsbeginn/Beobachtungsende bei den Patienten der Vergleichsgruppe

Patient	HI-Grad		Ef		VES		Couplet		Salven		V.Tachyk.	
Thrombolyse-Therapie												
1	1	0	42	55	0	0	0	0	3	0	0	0
2	0	0	60	55	0	2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	50	50	20	276	0	0	0	1	0	0
4	0	0	50	50	175	122	5	0	0	0	1	0
5						†						
6						†						
7	0	0	50	40	64	26	0	2	2	0	0	0
8						†						
9	2	2	30	35	785	310	0	0	0	0	0	0
10	0	0	45	35	0	0	0	0	0	0	0	0
11						E						
12	0	0	55	50	36	1	2	0	0	0	0	0
13	1	0	44	54	212	104	4	0	0	0	0	0
Heparin-Therapie												
14	0	0	50	50	0	15	0	0	0	0	0	0
15	2	1	40	40	2500	9990	8	290	0	0	0	0
16	1	0	50	47	158	536	0	1	0	0	0	0
17	0	0	50	50	178	140	0	0	0	0	0	0
18	0	0	50	50	8	18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	20	50	26	28	0	0	0	1	0	0
20	0	0	45	60	30	1162	0	10	1	0	0	0
21						†						
22	2	0	50	50	230	230	0	0	0	0	0	0
23						†						
24	2	1	12	25	100	188	0	0	0	0	0	1
25	0	0	55	55	0	0	0	0	0	0	0	0

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

Tabelle 30: Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsrate von ventrikulären Herzrhythmusstörungen

Gruppe / Gruppe	OR	95%-KI
<b>Ventrikuläre Extrasystolen</b>		
<b>VG / BG</b>	0,6	0,18 - 2,00
<b>VG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Hep</sub></b>	0,20	0,03 - 1,22
<b>VG<sub>Lys</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	1,4	0,14 - 13,5
<b>BG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	0,5	0,08 - 3,29
<b>VG<sub>Hep</sub> / VG<sub>Lys</sub></b>	0,07	0,01 - 0,65
<b>Ventrikuläre Couplets</b>		
<b>VG / BG</b>	0,51	0,10 - 2,62
<b>VG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Hep</sub></b>	0,47	0,07 - 2,92
<b>VG<sub>Lys</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	0,53	0,33 - 1,09
<b>BG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	0,67	0,51 - 0,91
<b>VG<sub>Hep</sub> / VG<sub>Lys</sub></b>	0,29	0,02 - 3,48

VG: Vergleichsgruppe; VG<sub>Hep</sub>: Heparin-Pat. der VG; VG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der VG;  
 BG: Behandlungsgruppe; BG<sub>Hep</sub>: Heparin-Patienten der BG; BG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der BG

Tabelle 30: Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsrate von ventrikulären Herzrhythmusstörungen (Fortsetzung)

Gruppe / Gruppe	OR	95%-KI
<b>Ventrikuläre Salven</b>		
<b>VG / BG</b>	0,35	0,03 - 4,23
<b>VG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Hep</sub></b>	0,53	0,03 - 9,49
<b>VG<sub>Lys</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	0,53	0,33 - 1,12
<b>BG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	0,71	0,55 - 0,92
<b>VG<sub>Hep</sub> / VG<sub>Lys</sub></b>	1,12	0,06 - 21,1
<b>Ventrikuläre Tachykardien</b>		
<b>VG / BG</b>	0,42	0,25 - 1,01
<b>VG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Hep</sub></b>	0,33	0,20 - 1,57
<b>VG<sub>Lys</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	-	-
<b>BG<sub>Hep</sub> / BG<sub>Lys</sub></b>	-	-
<b>VG<sub>Hep</sub> / VG<sub>Lys</sub></b>	0,50	0,32 - 0,79

VG: Vergleichsgruppe; VG<sub>Hep</sub>: Heparin-Pat. der VG; VG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der VG;  
 BG: Behandlungsgruppe; BG<sub>Hep</sub>: Heparin-Patienten der BG; BG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der BG

Tabelle 31: Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) der Verbesserungs- bzw. Verschlechterungsrate von echokardiografisch ermittelter Ejektionsfraktion und klinischem Herzinsuffizienzgrad

Gruppe / Gruppe	OR	95%-KI
		Ejektionsfraktion
VG / BG	0,87	0,25 - 3,05
VG <sub>Hep</sub> / BG <sub>Hep</sub>	1,32	0,51 - 3,27
VG <sub>Lys</sub> / BG <sub>Lys</sub>	1,0	0,19 - 5,36
BG <sub>Hep</sub> / BG <sub>Lys</sub>	0,93	0,38 - 3,56
VG <sub>Hep</sub> / VG <sub>Lys</sub>	4,09	0,71 - 23,6
		Herzinsuffizienz
VG / BG	1,31	0,45 - 3,84
VG <sub>Hep</sub> / BG <sub>Hep</sub>	1,18	0,18 - 7,62
VG <sub>Lys</sub> / BG <sub>Lys</sub>	0,86	0,14 - 5,23
BG <sub>Hep</sub> / BG <sub>Lys</sub>	1,82	0,32 - 10,3
VG <sub>Hep</sub> / VG <sub>Lys</sub>	2,5	0,36 - 17,3

VG: Vergleichsgruppe; VG<sub>Hep</sub>: Heparin-Pat. der VG; VG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der VG;  
 BG: Behandlungsgruppe; BG<sub>Hep</sub>: Heparin-Patienten der BG; BG<sub>Lys</sub>: Thrombolyse-Pat. der BG

Tabelle 32: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz der Gruppenunterschiede (p) bei den Thrombolyse-Patienten und den Heparin-Patienten der Behandlungsgruppe (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

	Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Patienten)			Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)			p
	x	SD	n	x	SD	n	
	Tag 1			Tag 1			
SeS	0,88	0,35	10	0,84	0,26	21	n.s.
SeVB	0,84	0,16	10	0,90	0,18	21	n.s.
TBARS	1,32	0,43	10	1,48	0,42	21	n.s.
GSH-PX	123,10	41,61	10	121,90	42,49	21	n.s.
VitE	13,50	2,52	10	13,83	4,22	21	n.s.
	Tag 2			Tag 2			
SeS	1,27	0,20	9	1,31	0,46	20	n.s.
SeVB	1,10	0,18	9	1,18	0,15	20	n.s.
TBARS	1,32	0,64	9	1,46	0,44	20	n.s.
GSH-PX	155,10	61,60	9	138,90	46,63	20	n.s.
VitE	14,38	3,20	9	15,92	5,70	20	n.s.
	Tag 3			Tag 3			
SeS	1,29	0,18	9	1,22	0,18	19	n.s.
SeVB	1,15	0,15	9	1,19	0,17	19	n.s.
TBARS	1,25	0,36	9	1,39	0,42	19	n.s.
GSH-PX	179,33	68,80	9	149,20	56,69	19	n.s.
VitE	21,34	6,55	9	19,12	6,98	19	n.s.
	Tag 20			Tag 20			
SeS	1,30	0,17	7	1,25	0,13	18	n.s.
SeVB	1,26	0,23	7	1,26	0,16	18	n.s.
TBARS	1,06	0,34	7	1,22	0,43	18	n.s.
GSH-PX	176,86	58,30	7	158,65	67,72	18	n.s.
VitE	21,73	4,48	7	30,16	15,61	18	n.s.

n.s.: nicht signifikant

Tabelle 33: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz der Gruppenunterschiede (p) bei den Thrombolyse-Patienten und den Heparin-Patienten der Vergleichsgruppe (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

	Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Patienten)			Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)			p
	x	SD	n	x	SD	n	
	Tag 1			Tag 1			
SeS	0,83	0,16	13	0,88	0,25	12	n.s.
SeVB	1,14	0,23	13	1,16	0,30	12	n.s.
TBARS	1,81	0,37	13	1,68	0,58	12	n.s.
GSH-PX	169,92	59,42	13	162,69	57,27	12	n.s.
VitE	13,80	2,30	13	13,75	3,64	12	n.s.
	Tag 2			Tag 2			
SeS	0,88	0,13	12	0,86	0,29	11	n.s.
SeVB	1,13	0,18	12	1,06	0,24	11	n.s.
TBARS	1,70	0,35	12	1,65	0,63	11	n.s.
GSH-PX	191,64	69,82	12	173,67	57,21	11	n.s.
VitE	13,59	2,22	12	13,49	3,73	11	n.s.
	Tag 3			Tag 3			
SeS	0,83	0,12	12	0,88	0,33	10	n.s.
SeVB	1,16	0,22	12	1,07	0,34	10	n.s.
TBARS	1,64	0,36	12	1,68	0,54	10	n.s.
GSH-PX	213,27	68,00	12	183,92	68,34	10	n.s.
VitE	13,54	2,14	12	13,33	3,60	10	n.s.
	Tag 20			Tag 20			
SeS	0,94	0,18	9	0,95	0,34	10	n.s.
SeVB	1,18	0,26	9	1,13	0,22	10	n.s.
TBARS	1,69	0,35	9	1,60	0,55	10	n.s.
GSH-PX	184,78	60,52	9	162,82	56,01	10	n.s.
VitE	13,47	2,47	9	16,32	7,73	10	n.s.

n.s.: nicht signifikant

Tabelle 34: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderung im Vergleich mit dem Ausgangswert bei den Thrombolyse-Patienten und den Heparin-Patienten der Behandlungsgruppe (SeS: Selen-Selium-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

Behandlungsgruppe (Thrombolyse-Patienten)				Behandlungsgruppe (Heparin-Patienten)					
	x	SD	n		x	SD	n	p	
	Tag 2 vs. Tag 1				Tag 2 vs. Tag 1				
SeS	0,36	0,26	9		0,48	0,54	20	n.s.	
SeVB	0,26	0,14	9		0,27	0,11	20	n.s.	
TBARS	0,00	0,33	9		-0,02	0,32	20	n.s.	
GSH-PX	32,00	34,12	9		17,00	18,35	20	n.s.	
VitE	0,88	3,28	9		2,10	4,34	20	n.s.	
	Tag 3 vs. Tag 1				Tag 3 vs. Tag 1				
SeS	0,37	0,34	9		0,38	0,24	19	n.s.	
SeVB	0,30	0,10	9		0,29	0,12	19	n.s.	
TBARS	-0,12	0,36	9		-0,10	0,36	19	n.s.	
GSH-PX	55,44	33,21	9		27,30	24,92	19	*	
VitE	8,08	6,28	9		5,30	4,96	19	n.s.	
	Tag 20 vs. Tag 1				Tag 20 vs. Tag 1				
SeS		0,50	0,12		7	0,41	0,30	18	n.s.
SeVB		0,38	0,16		7	0,36	0,18	18	n.s.
TBARS		-0,39	0,42		7	-0,25	0,50	18	n.s.
GSH-PX		63,29	41,11		7	39,47	44,63	18	n.s.
VitE		8,34	3,30		7	16,26	15,65	18	n.s.

\*  $p < 0,05$  n.s.: nicht signifikant



Tabelle 35: Mittelwerte (x), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p) der Gruppenunterschiede der Konzentrations- bzw. Aktivitätsänderung im Vergleich mit dem Ausgangswert bei den Thrombolyse-Patienten und den Heparin-Patienten der Vergleichsgruppe (SeS: Selen-Serum-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; SeVB: Selen-Vollblut-Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$ ; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen in  $\mu\text{mol/l}$ ; GSH-PX: Glutathionperoxidase-Aktivität in U/l; VitE: Vitamin E-Konzentration in  $\mu\text{g/ml}$ )

	Vergleichsgruppe (Thrombolyse-Patienten)			Vergleichsgruppe (Heparin-Patienten)			p
	x	SD	n	x	SD	n	
	Tag 2 vs. Tag 1			Tag 2 vs. Tag 1			
SeS	-0,02	0,11	12	-0,01	0,16	11	n.s.
SeVB	-0,07	0,05	12	-0,09	0,13	11	n.s.
TBARS	-0,15	0,53	12	-0,04	0,35	11	n.s.
GSH-PX	22,36	20,30	12	2,92	19,47	11	*
VitE	-0,72	1,30	12	-0,38	1,25	11	n.s.
	Tag 3 vs. Tag 1			Tag 3 vs. Tag 1			
SeS	-0,07	0,13	12	-0,01	0,20	10	n.s.
SeVB	-0,05	0,14	12	-0,08	0,18	10	n.s.
TBARS	-0,20	0,42	12	-0,01	0,35	10	n.s.
GSH-PX	44,00	25,73	12	13,17	20,94	10	••
VitE	-0,77	1,46	12	-0,54	1,26	10	n.s.
	Tag 20 vs. Tag 1			Tag 20 vs. Tag 1			
SeS		0,03	0,18	9	0,15	0,30	10
SeVB		-0,05	0,16	9	0,06	0,16	10
TBARS		-0,18	0,43	9	-0,05	0,34	10
GSH-PX		12,44	38,75	9	2,18	47,04	10
VitE		-0,44	2,29	9	2,53	6,59	10

\*  $p < 0,05$     \*\*  $p < 0,01$     n.s.: nicht signifikant

Tabelle 36: Selen-Serum-Konzentration (SeS in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Behandlungsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	SeS 1	SeS 2	SeS 3	SeS 20
1	0,75	1,11	1,26	1,62
2	0,89	1,29	1,28	1,21
3	0,76	1,25	1,24	1,50
4	0,75	1,41	1,42	†
5	0,59	1,04	1,02	1,29
6	0,93	1,17	1,24	1,22
7	0,42	0,76	0,85	1,14
8	0,90	1,26	1,40	1,35
9	0,82	1,33	1,25	†
10	0,65	0,91	†	
11	1,72	1,23	1,27	1,18
12	0,87	1,16	1,24	1,18
13	0,70	1,17	1,09	0,96
14	0,99	1,31	1,48	1,28
15	0,97	1,19	1,33	1,39
16	1,77	1,48	1,35	†
17	0,85	1,16	1,16	1,31
18	0,66	3,08	1,07	1,20
19	0,89	1,54	1,54	1,24
20	0,73	1,33	1,38	1,44
21	0,97	1,37	1,36	1,56
22	0,90	†		
23	0,56	1,00	0,97	1,09
24	0,67	1,12	1,38	1,12
25	0,71	1,17	1,32	1,34
26	0,84	1,33	1,27	1,15
27	0,55	0,89	0,89	1,16
28	0,81	1,23	1,15	1,32
29	1,04	1,58	1,51	1,45
30	0,77	1,17	1,24	1,30
31	0,86	†		

†: Patient verstorben

Tabelle 37: Selen-Serum-Konzentration (SeS in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Vergleichsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	SeS 1	SeS 2	SeS 3	SeS 20
1	1,23	0,99	1,26	1,25
2	0,62	0,69	0,61	0,75
3	0,91	0,89	0,84	1,00
4	0,61	0,62	0,57	0,54
5	0,87	0,80	0,83	†
6	0,57	†		
7	0,74	0,83	0,78	0,86
8	1,45	1,59	1,56	
9	0,70	0,87	0,86	0,97
10	0,83	0,87	0,80	0,87
11	0,96	0,87	0,84	E
12	0,99	0,92	0,79	0,90
13	0,92	1,08	1,00	1,01
14	1,08	1,08	1,05	1,12
15	0,67	0,63	0,64	0,76
16	1,08	0,94	0,84	1,15
17	0,61	0,84	0,86	0,90
18	0,70	0,52	0,51	0,74
19	0,95	0,82	0,73	0,59
20	0,81	0,72	0,68	0,82
21	0,94	†		
22	0,86	0,80	0,71	0,90
23	0,68	0,53	†	
24	0,91	0,82	0,84	0,99
25	0,99	0,93	0,85	0,96

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

Tabelle 38: Selen-Vollblut-Konzentration (SeVB in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Behandlungsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	SeVB 1	SeVB 2	SeVB 3	SeVB 20
1	1,02	1,17	1,32	1,45
2	0,96	1,17	1,20	1,20
3	1,03	1,17	1,45	1,61
4	0,98	1,38	1,26	†
5	0,69	1,08	1,11	1,29
6	0,57	0,79	0,85	1,13
7	0,68	0,85	0,97	1,17
8	0,94	1,21	1,24	1,23
9	0,71	1,31	1,20	†
10	0,82	1,07	†	
11	0,98	1,15	1,29	1,20
12	0,95	1,11	1,14	1,08
13	0,70	1,00	0,98	0,92
14	1,10	1,24	1,49	1,26
15	1,36	1,46	1,48	1,51
16	1,07	1,28	1,04	†
17	0,70	1,01	1,06	1,32
18	0,90	1,36	1,38	1,40
19	1,04	1,30	1,35	1,24
20	0,62	1,05	1,03	1,10
21	0,83	1,31	1,15	1,40
22	0,77	†		
23	0,75	1,09	1,03	1,14
24	0,77	1,01	1,14	1,03
25	0,89	1,18	1,28	1,23
26	0,93	1,00	1,13	1,18
27	0,96	1,25	1,05	1,28
28	1,07	1,26	1,27	1,72
29	1,11	1,35	1,37	1,39
30	0,79	0,99	1,04	1,12
31	0,83	†		

†: Patient verstorben

Tabelle 39: Selen-Vollblut-Konzentration (SeVB in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Vergleichsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	SeVB 1	SeVB 2	SeVB 3	SeVB 20
1	1,57	1,27	1,44	1,50
2	0,89	0,92	0,88	0,96
3	1,13	1,10	1,02	1,18
4	1,08	0,84	0,87	0,83
5	1,28	1,08	0,81	†
6	1,18	†		
7	0,94	0,85	0,84	0,95
8	1,86	1,65	1,92	†
9	0,99	0,86	0,92	1,00
10	1,20	1,06	1,04	1,12
11	1,11	1,07	1,02	E
12	1,06	0,93	0,94	1,13
13	1,36	1,28	1,41	1,29
14	1,36	1,35	1,59	1,64
15	0,89	0,84	0,85	0,85
16	1,48	1,36	1,24	1,47
17	0,93	1,09	1,10	1,14
18	1,21	1,24	1,32	1,10
19	1,22	1,13	1,10	0,92
20	1,03	1,04	1,01	1,02
21	0,71	†		
22	1,12	1,04	1,03	1,14
23	0,81	0,76	†	
24	1,24	1,03	1,07	1,14
25	1,36	1,26	1,16	1,20

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

Tabelle 40: Aktivität der Glutathion-Peroxidase (GSH-PX in U/l) bei den Patienten der Behandlungsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	GSH-PX 1	GSH-PX 2	GSH-PX 3	GSH-PX 20
1	208,0	214,0	241,0	265,0
2	83,0	99,0	117,0	86,0
3	116,0	129,0	147,0	182,0
4	191,0	175,0	217,0	†
5	78,0	90,0	78,0	161,0
6	83,0	83,0	87,0	88,0
7	100,0	112,0	112,0	70,0
8	202,0	267,0	293,0	326,0
9	120,0	130,0	105,0	†
10	116,0	155,0	†	
11	90,0	101,0	111,0	100,0
12	181,0	198,0	209,0	187,0
13	152,0	190,0	176,0	211,0
14	180,0	191,0	205,0	187,0
15	112,0	126,0	148,0	184,0
16	150,0	220,0	248,0	†
17	77,0	91,0	102,0	194,0
18	100,0	133,0	139,0	105,0
19	90,0	118,0	95,0	94,0
20	175,0	157,0	190,0	221,0
21	129,0	154,0	206,0	205,0
22	101,0	†		
23	166,0	150,0	268,0	235,0
24	125,0	160,0	166,0	160,0
25	90,0	121,0	124,0	223,0
26	101,0	103,0	120,0	205,0
27	54,0	68,0	93,0	93,0
28	78,0	96,0	91,0	96,0
29	176,0	196,0	204,0	217,0
30	83,0	104,0	125,0	105,0
31	170,0	†		

†: Patient verstorben

Tabelle 41: Aktivität der Glutathion-Peroxidase (GSH-PX in U/l) bei den Patienten der Vergleichsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	GSH-PX 1	GSH-PX 2	GSH-PX 3	GSH-PX 20
1	115,0	104,0	114,0	113,0
2	153,0	188,0	169,0	205,0
3	151,0	170,0	170,0	156,0
4	167,0	176,0	202,0	202,0
5	282,0	281,0	341,0	†
6	181,0	†		
7	142,0	129,0	138,0	133,0
8	146,0	157,0	150,0	†
9	120,0	108,0	111,0	167,0
10	136,0	188,0	192,0	197,0
11	165,0	163,0	180,0	E
12	195,0	222,0	205,0	202,0
13	73,0	91,0	125,0	91,0
14	243,0	241,0	257,0	243,0
15	185,0	195,0	238,0	210,0
16	87,0	97,0	154,0	152,0
17	101,0	96,0	95,0	63,0
18	211,0	271,0	304,0	176,0
19	244,0	270,0	287,0	193,0
20	201,0	167,0	193,0	173,0
21	66,0	†		
22	214,0	229,0	228,0	112,0
23	166,0	181,0	†	
24	260,0	293,0	309,0	286,0
25	112,0	142,0	150,0	115,0

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

Tabelle 42: Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (TBARS in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Behandlungsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	TBARS 1	TBARS 2	TBARS 3	TBARS 20
1	0,68	0,72	0,72	1,25
2	1,65	2,14	2,00	1,65
3	1,77	1,45	1,45	1,17
4	1,71	1,11	0,90	†
5	1,08	1,20	1,58	0,64
6	1,18	1,51	1,74	1,96
7	2,14	1,65	1,25	1,32
8	0,94	1,04	1,11	0,94
9	1,81	1,65	1,75	†
10	0,84	0,59	†	
11	1,51	1,50	1,76	1,69
12	1,10	0,87	0,88	1,40
13	0,73	0,81	0,60	0,72
14	1,10	0,96	0,94	1,05
15	1,40	1,92	1,31	0,91
16	1,15	1,00	1,03	†
17	1,90	1,47	1,78	0,80
18	1,45	1,75	1,27	1,47
19	2,40	2,28	2,20	1,53
20	1,53	1,42	1,30	0,97
21	1,69	2,17	1,78	1,90
22	1,38	†		
23	1,42	1,34	1,13	0,66
24	1,31	1,57	1,47	1,23
25	1,69	1,69	1,43	0,89
26	1,87	2,19	1,28	0,77
27	1,80	2,28	1,70	1,31
28	0,89	0,74	0,81	0,71
29	0,91	0,77	0,65	0,90
30	1,70	1,66	1,51	1,63
31	0,80	†		

†: Patient verstorben



Tabelle 43: Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (TBARS in  $\mu\text{mol/l}$ ) bei den Patienten der Vergleichsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	TBARS 1	TBARS 2	TBARS 3	TBARS 20
1	2,59	2,46	2,37	2,29
2	1,51	1,56	1,55	1,93
3	1,75	1,56	1,60	1,63
4	1,30	1,17	2,03	1,31
5	1,53	1,41	1,22	†
6	2,06	†		
7	1,57	1,50	1,46	1,63
8	2,05	1,14	1,80	†
9	1,19	1,20	1,66	0,93
10	2,33	2,16	1,87	2,52
11	1,91	2,01	1,40	E
12	1,16	1,40	1,32	0,93
13	2,34	1,62	1,94	1,69
14	1,60	2,27	2,20	1,78
15	1,65	1,12	1,48	1,64
16	1,95	2,04	1,94	1,61
17	1,17	1,88	1,43	1,15
18	1,99	1,29	1,03	1,30
19	2,03	1,82	1,93	1,95
20	2,65	2,94	2,71	2,09
21	1,21	†		
22	1,51	2,03	1,05	1,15
23	1,59	1,72	†	
24	2,32	1,45	1,74	1,70
25	1,79	1,73	1,72	2,36

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

Tabelle 44: Vitamin E-Konzentration (VitE in µg/ml) bei den Patienten der Behandlungsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	VitE 1	VitE 2	VitE 3	VitE 20
1	17,2	17,2	17,2	36,7
2	12,5	19,9	25,0	28,1
3	15,6	16,6	20,8	27,3
4	16,4	15,5	15,6	†
5	12,5	12,5	14,6	29,6
6	21,8	29,1	34,4	38,5
7	12,8	14,3	18,4	25,0
8	24,2	18,7	28,1	35,9
9	11,4	9,4	7,8	†
10	15,6	14,0	†	
11	13,0	12,5	12,5	26,5
12	19,5	25,0	28,1	35,1
13	5,5	7,0	8,6	10,1
14	11,7	10,1	11,7	19,1
15	12,0	17,7	20,3	28,5
16	10,9	15,6	18,7	†
17	12,0	12,5	18,7	27,3
18	9,4	11,4	16,4	84,2
19	14,0	22,4	25,0	25,5
20	10,9	22,6	23,4	23,4
21	15,6	15,6	20,3	32,2
22	14,8	†		
23	13,3	10,1	11,7	16,4
24	12,5	12,0	16,1	16,1
25	12,5	13,5	30,2	17,2
26	12,5	20,8	30,2	20,7
27	8,8	8,8	13,5	19,8
28	15,6	12,5	15,6	24,2
29	17,2	17,2	28,1	26,5
30	14,6	14,6	21,8	27,6
31	12,5	†		

†: Patient verstorben

Tabelle 45: Vitamin E-Konzentration (VitE in µg/ml) bei den Patienten der Vergleichsgruppe jeweils an den Tagen 1, 2, 3 und 20

Patient	VitE 1	VitE 2	VitE 3	VitE 20
1	17,8	15,4	15,9	17,5
2	12,8	13,8	13,3	13,8
3	10,6	11,7	11,1	19,1
4	11,2	11,7	11,7	9,7
5	14,8	12,8	15,8	†
6	9,2	†		
7	12,7	12,2	12,7	15,9
8	15,8	17,3	15,3	†
9	5,8	5,8	5,2	6,6
10	18,9	19,4	17,9	18,7
11	16,4	13,8	13,3	E
12	16,8	17,3	16,3	13,3
13	15,9	12,7	13,8	11,1
14	13,3	13,8	14,3	15,3
15	11,2	10,7	9,7	11,2
16	13,8	13,3	12,7	14,3
17	11,7	9,5	10,1	15,4
18	16,3	16,3	17,3	18,2
19	12,8	11,7	12,2	10,2
20	16,2	15,1	12,8	12,8
21	12,2	†		
22	14,8	14,3	15,8	13,8
23	12,8	13,4	†	
24	11,2	10,2	11,2	12,8
25	15,9	15,4	13,3	14,3

†: Patient verstorben E: Beobachtungsabbruch wegen akuter chirurgischer Erkrankung

## 11. Danksagung

Für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die stetige fachliche und moralische Unterstützung bedanke ich mich herzlich bei meiner Mentorin, Frau Prof. Dr. med. habil. R. Thiele, aus der Klinik für Innere Medizin III der Friedrich-Schiller-Universität.

Durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. K. Winnefeld vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der FSU Jena habe ich viele wertvolle Hinweise erhalten. Für die gute Zusammenarbeit und die Bestimmung der Laborparameter danke ich ihm und seinen Mitarbeitern aus dem wissenschaftlichen Labor der Universität.

Unterstützt haben mich die Ärzte der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Reichenbach bei den Blutentnahmen und Herr Dr. A. Weihermüller, der die echokardiografischen Untersuchungen der Patienten durchgeführt hat. Hierfür vielen Dank.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Mitarbeitern des Reichenbacher Krankenhauslabors, besonders bei Herrn DC Meutzner, für die Präparation der Blutproben sowie bei Frau Dr. A. Franke, Bad Elster, für ihre Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Meine Familie hat in den letzten Monaten sehr oft auf gemeinsame Zeit verzichten müssen und die Papierberge in unserem Arbeitszimmer geduldig ertragen. Ohne ihre Unterstützung hätte ich die Dissertation nicht fertigstellen können. Daher gilt ein ganz besonderer Dank meiner Frau Birgit und unseren Kindern Katrin und Robert; ihnen widme ich diese Arbeit.

## **12. Lebenslauf**

Peter Tränkmann

Gartenstraße 28

08496 Neumark

### **Persönliche Angaben:**

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Staatsangehörigkeit: BRD

Geburtsdatum: 20.08.1960

Geburtsort: Karl-Marx-Stadt

### **Schulbildung:**

1967 - 1975 Polytechnische Oberschule Karl-Marx-Stadt

1975 - 1979 Erweiterte Oberschule Karl-Marx-Stadt

1979 Abitur

### **Hochschulbildung:**

1982 - 1988 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

### **Berufliche Tätigkeit:**

1988 - 1994 Facharztausbildung am Kreiskrankenhaus Reichenbach

Seit 1994 Facharzt für Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Reichenbach

**Selbständigkeitserklärung:**

Ich erkläre, die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt zu haben.

Neumark, den 20.07.2000